

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

204

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 24 février 1898, à heure

PAR CAMILLE SAVOIRE

Né à MARCHENOIR (Loir-et-Cher), le 6 juillet 1869

Chef-Adjoint du Laboratoire de Clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu

ÉTUDE

SUR LES

ALCALOIDES D'ORIGINE MICROBIENNE

Président, M. CHANTEMESSE, professeur.

Juges { MM. BERGER, professeur.
 THOINOT, agrégé.
 THIERY, agrégé.

*Le Candidat répondra en outre aux questions qui lui seront faites
sur les diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS

SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS SCIENTIFIQUES

PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

4, Rue Antoine-Dubois, 4

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

204

Année 1898

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 24 février 1898, à heure

PAR CAMILLE SAVOIRE

Né à MARCHENOIR (Loir-et-Cher), le 6 juillet 1869

Chef-Adjoint du Laboratoire de Clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu

ÉTUDE

SUR LES

ALCALOÏDES D'ORIGINE MICROBIENNE



Président, M. CHANTEMESSE, professeur.
Juges { MM. BERGER, professeur.
 THOINOT, agrégé.
 THIÉRY, agrégé.

Le Candidat répondra en outre aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

SOCIÉTÉ D'ÉDITIONS SCIENTIFIQUES

PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

4, Rue Antoine-Dubois, 4

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	N.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	{ DEBOVE.
Anatomie pathologique.....	{ LANNELONGUE.
Histologie.....	{ CORNIL.
Opérations et appareils.....	{ MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie.....	{ TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale.....	{ POUCHET.
Hygiène.....	{ LANDOUZY.
Médecine légale.....	{ PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	{ BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.....	{ LABOULBENE.
	{ CHANTEMESSE.
Clinique médicale.....	{ DIEULAFOY.
	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
Maladies des enfants.....	{ GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale....	{ JOFFROY.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	{ FOURNIER.
Clinique des maladies du système nerveux.....	{ RAYMOND.
	{ DUPLAY.
Clinique chirurgicale.....	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
	{ BERGER.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	{ GUYON.
Clinique ophthalmologique.....	{ PANAS.
Clinique d'accouchement.....	{ TARNIER.
	{ PINARD.

Professeur honoraire : M. PAJOT.

Agrégés en exercice :

MM. ACHARD	MM. GAUCHER	MM. MARIE	MM. SEBILEAU
ALBARRAN	GILBERT	MENETRIER	THIERY
ANDRE	GILLES DE LA	NELATON	THOINOT
BAR	TOURETTE	NETTER	TUFFIER
BONNAIRE	GLEY	POIRIER, chef	VARNIER
BROCA	HARTMANN	des travaux	WALTHER
CHARRIN	HEIM	anatomiques	WEISS
DELBET	LEJARS	RETTIERER	WIDAL
	LETULLE	RICARD	WURTZ
	MARFAN	ROGER	

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. DUPIN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON CHER MAITRE

M. le Professeur SIMON DUPLAY

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE A L'HÔTEL-DIEU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Permettez-moi d'inscrire votre nom en
tête de cette thèse et de vous l'offrir comme
un faible hommage de reconnaissance et
d'affectueux dévouement.*

AVANT-PROPOS

En 1891, alors que nous étions attaché au Laboratoire du professeur Brown-Sequard, au Collège de France, notre attention avait été attirée sur les alcaloïdes d'origine microbienne par M. le D^r Roussy.

Nous avons commencé, sur ce sujet, une étude bibliographique lorsque l'École supérieure de Pharmacie mit cette question au concours pour le prix Gobley.

Un premier travail sur cette importante question fut couronné par l'École de pharmacie, ce qui nous encouragea à continuer nos études sur certains points de la question : c'est le résultat de nos recherches que nous publions aujourd'hui.

Nous sommes heureux, en terminant nos études médicales, d'adresser nos remerciements à tous ceux qui, maîtres ou amis, nous ont aidé de leurs conseils et de leur science ; à M. le professeur Duplay, qui a toujours été pour nous un maître affectueux et dévoué et qui nous a attaché depuis trois années à son Laboratoire, où nous avons pu faire toutes nos recherches ;

A M. le professeur Villejean, professeur agrégé à la Faculté de Médecine, pharmacien en chef de l'Hôtel-Dieu, qui, pendant

nos quatre années d'internat, nous a prodigué ses conseils et ses marques de sympathie ;

A M. le Docteur Bucquoy, médecin de l'Hôtel-Dieu, dont nous avons été l'interne en pharmacie pendant deux ans et qui a été notre premier maître dans les Hôpitaux ;

A M. le Docteur Cazin, chef de clinique à l'Hôtel-Dieu, qui a toujours été pour nous un maître et un ami dévoué ;

A nos maîtres de la Faculté de Médecine et de l'École supérieure de Pharmacie de Paris.

Enfin, nous tenons à manifester d'une façon toute particulière notre reconnaissance à M. le professeur Chantemesse, qui, après avoir été notre maître à l'Hôtel-Dieu en 1891, a bien voulu accepter la présidence de notre thèse.

INTRODUCTION

La fin du XIX^me siècle voit s'accomplir dans les sciences médicales une révolution qui tend à renverser toutes les théories admises jusqu'alors pour expliquer les causes des maladies des hommes et des animaux et à établir une nouvelle thérapeutique dont les succès éclatants répondent à l'attente des novateurs.

Résumons en quelques mots l'histoire de la doctrine microbienne née le jour où Pasteur s'aidant du microscope, reconnut que le sang, les humeurs et les sécrétions de malades atteints de certaines affections renferment des organismes infiniment petits auxquels on donne le nom de microbes. L'expérimentation lui ayant démontré que l'introduction artificielle de ces infiniment petits dans l'organisme animal produit une maladie semblable, imposait la conclusion suivante : Les microbes sont la cause des maladies infectieuses.

Ce premier point acquis et confirmé par les découvertes multiples de l'École pastoriennne, les pathologistes se mirent à l'œuvre pour rechercher par quel mécanisme le microbe exerce son action pathogène : on admit d'abord le parasitisme s'exer-

çant aux dépens de l'organisme, puis une action mécanique résultant de l'accumulation des microbes dans les vaisseaux et se traduisant alors par des embolies et leurs conséquences; ou par une action destructive sur les fissus.

Ces hypothèses peu satisfaisantes ne tardèrent pas à faire place à la doctrine chimique; c'est Toussaint qui, le premier, affirma que les microbes secrètent des produits solubles au moyen desquels ils agissent sur nos tissus et sur nos organes.

A l'étude de ces produits solubles, au point de vue de leur action physiologique, se rattachent les noms de Chamberland et Roux qui dotent la science d'un instrument permettant de séparer les microbes de leurs produits solubles; de Charrin qui, par l'étude du bacille pyocyanique et de ses produits, formule d'une façon magistrale la pathogénie des maladies infectieuses; de Bouchard qui étudie les transformations subies par les poisons solubles dans notre organisme et les moyens de défense qui permettent à cet organisme de se débarrasser de ces substances malfaisantes.

L'étude de ces produits solubles ne préoccupe pas seulement les médecins et les physiologistes, mais aussi les chimistes qui voient l'analogie entre la maladie, fermentation morbide, et la putréfaction, fermentation putride; ils cherchent à isoler, séparer et à caractériser ces produits de sécrétion des microbes et à ces études se rattachent les noms de Gautier, Selmi, Villiers, Brieger, Pouchet, Gamaleia, etc.

A mesure que les découvertes des chimistes deviennent plus nombreuses, on reconnaît que les produits microbiens appartiennent à deux grandes catégories : les uns sécrétés par le

microbe lui-même, poisons primitifs, substances vaccinales et vaccins chimiques sont insolubles dans l'alcool absolu qui les précipite de leurs solutions aqueuses, ils sont amorphes, ne forment pas de sels cristallisés, leur action physiologique ne se fait sentir qu'au bout d'un temps plus ou moins long et elle exige pour se manifester une température convenable ; sous l'action d'une chaleur trop élevée ils perdent même la propriété d'influencer l'organisme ; chimiquement, ils se comportent comme les ferments solubles ou diastases ; les autres au contraire sont solubles dans l'alcool, cristallisables, leur action physiologique est immédiate et proportionnelle à la quantité ingérée et nullement influencée par la température : chimiquement et physiologiquement ils se comportent comme des alcaloïdes végétaux : les premiers reçoivent le nom de poisons primitifs et sont considérés comme les auteurs de fermentations amenant une décomposition des matières albuminoïdes, décomposition produisant les seconds poisons dérivés, alcaloïdes microbiens qui feront seuls l'objet de cette étude.

Cette question touche donc à la fois à la bactériologie à laquelle elle emprunte ses modes de culture et ses données sur les conditions les plus favorables à la vie du microbe.

Elle touche à la chimie biologique qui lui donne la composition des milieux animés dans lesquels vivent les microbes et aux dépens desquels ils élaborent leurs toxines.

La Chimie pure nous fournira ses procédés d'analyse et des réactifs qui nous permettront d'isoler, de caractériser ces substances et d'essayer même d'étudier leur constitution intime.

La Physiologie nous sera souvent d'une grande utilité, car

elle nous permettra, quand nous n'aurons que de faibles quantités de substances trop minimes pour permettre l'expérimentation chimique, d'en reconnaître la nature par analogie de l'action physiologique avec celle de substances connues.

Nous verrons en terminant cette étude qu'inversement elle aourni des données très précieuses, à la chimie, à la physiologie, à la pathologie, à la thérapeutique et à la médecine légale.

Nous chercherons surtout à mettre en lumière les faits les plus saillants de l'histoire des Alcaloïdes d'origine microbienne, ceux qui ont donné lieu à des découvertes ou à des considérations intéressantes pour les diverses sciences que nous venons d'énumérer.

ÉTUDE

SUR LES

ALCALOÏDES D'ORIGINE MICROBIENNE

HISTOIRE DE LA DÉCOUVERTE DES ALCALOÏDES D'ORIGINE MICROBIENNE

Bien avant d'être isolés et caractérisés chimiquement, les Alcaloïdes microbiens avaient été soupçonnés ; et, si leur véritable nature n'a été connue que depuis une vingtaine d'années, leurs effets physiologiques avaient été signalés dès la fin du XVIII^e siècle par le chimiste allemand Seybert qui, en 1758, constatait la puissance toxique du pus, du sérum sanguin et de la viande pourrie.

Gaspart ayant injecté à des animaux une infusion de viande putréfiée observa divers accidents suivis de mort et que, dans un mémoire publié en 1822 (*Journal de physiologie*), il attribua à un poison contenu dans la viande putréfiée. Il chercha à caractériser ce poison et le reconnut différent des acides sulfhydrique et carbonique, mais identique à l'ammoniaque.

A la suite de Gaspard, Boyer et Bonnet attribuèrent successivement à l'ammoniaque, à l'hydrogène sulfuré et au sulfhydrate d'ammoniaque la toxicité des produits organiques putréfiés.

C'est seulement en 1856 que le physiologiste danois Panum caractérisa le poison putride et démontra « qu'il n'est pas volatil mais fixe, 4 fois plus soluble dans l'eau que dans l'alcool et inorganisé ».

Ces allégations furent confirmées en 1866 par Hemmer et Schweninger qui, dans un mémoire sur l'infection putride et ses causes, affirmèrent la multiplicité des poisons putréfactifs.

Le premier de ces poisons fut obtenu cristallisé en 1868, par Bergmann et Schmiederberg qui retirèrent de la levure de bière putréfiée un alcaloïde qu'ils appelèrent sepsine.

L'année suivante, Zuelzer et Sonnenschein traitant par l'éther une macération de débris anatomiques en retirèrent un alcaloïde toxique se rapprochant par ses propriétés chimiques et physiologiques de l'atropine et de l'hyosciamine.

Le sang putréfié traité également par l'éther donnait à Schmidt et Petersen un alcaloïde analogue à la sepsine.

En 1871, Roch et Fassbender trouvèrent dans le foie et la rate d'un cadavre une substance analogue à la digitaline tandis que Schwannert, dans les mêmes conditions, obtenait le chloroplatinate cristallisé d'une base huileuse incristallisable.

Une substance analogue à la conine et désignée par Hayer sous le nom de septicine, fut isolée dans les macérations anatomiques par Morquardt.

Tous ces travaux isolés n'avaient attiré que médiocrement l'attention du monde savant lorsqu'en 1872, un professeur de la Faculté de médecine de Paris, M. Gautier, remarqua que les matières albuminoïdes en se putréfiant devenaient alcalines et que cette réaction alcaline n'était pas due à l'ammoniaque mais

à des bases alcaloïdiques dont il isola quelques-unes. Quelques années auparavant, Selmi, professeur de médecine légale à la faculté de Bologne, appelé à confirmer les affirmations de chimistes qui avaient cru trouver dans les viscères du général Gibbone, la delphine, démontra que l'alcaloïde en question n'était pas la delphine, mais un alcaloïde d'origine animale provenant de la putréfaction du cadavre. Deux procès semblables amenèrent Selmi à des constatations identiques ; et, ayant expérimenté sur des cadavres dont il connaissait la provenance, il annonça dans un premier mémoire (30 juin 1872) :

1° Que l'estomac des personnes ayant succombé à une mort naturelle contient des substances qui se comportent avec les réactifs comme certains alcaloïdes végétaux ;

2° Que ces produits ne sont ni la créatine, ni la tyrosine ;

3° Que l'on retrouve des produits analogues dans l'alcool ayant servi à la macération des pièces anatomiques.

Enfin, dans un second mémoire du 6 décembre 1877, Selmi affirmait avoir obtenu deux alcaloïdes, l'un fixe et l'autre volatil, en soumettant à la putréfaction de l'albumine pure.

Non seulement Selmi poursuivit cette étude au point de vue de la médecine légale au moment où l'affaire Brandes-Klebs en Allemagne, permit à Otto de vérifier ses allégations, mais il entrevit l'intérêt que présentait sa découverte au point de vue de la pathologie et il trouva même des ptomaines de la fièvre typhoïde, du tétanos et de la pneumonie.

Liebermann, Van Gelder, Spica, Gianelli et Corona, Brouardel et Boutmy, Wolkenhaar rencontrèrent successivement dans un certain nombre de cadavres des alcaloïdes putréfactifs auxquels on donna le nom de ptomaines.

En 1876, Nencki donna l'analyse et l'étude chimique de la collidine obtenue par la putréfaction de la gélatine, et plus tard, en 1881, Gautier et Etard firent les mêmes études pour

la parvoline et l'hydrocollidine tandis que Guareschi, Mosso et Oeschner de Coninck en 1883 étudièrent la corindine.

Si Gautier et Selmi avaient les premiers donné l'élan dans cette étude des alcaloïdes putréfactifs, les progrès réalisés sont dus surtout à l'Allemand Brieger qui isola successivement les ptomaines produites au cours de la putréfaction de la viande, du poisson, du fromage, et étendant ses études aux microbes pathogènes, isola les bases sécrétées par le bacille de la fièvre typhoïde, du tétanos, et du choléra. Il émit même certaines hypothèses sur la constitution chimique et l'origine de ces corps, hypothèses que nous étudierons plus loin.

Avec Brieger reprenant les idées de Selmi, l'étude des alcaloïdes microbiens s'étend : ce ne sont plus seulement les microbes de la putréfaction que l'on observe, mais aussi ceux qui causent les principales maladies de l'homme et des animaux. Outre les ptomaines que nous venons de citer, il obtient en effet celle du staphylocoque pyogène aureus, les quatre toxines du tétanos, concurremment avec Ferran de Barcelone, il isola une substance analogue dans les cultures du bacille virgule du choléra (1897). Hoffa retira une toxine de la culture sur viande hachée du bacille anthracis.

D'autre part, s'ils ne parvenaient pas à les isoler, un certain nombre de savants prouvaient l'existence des toxines dans les cultures de microbes : tels Pasteur, pour le choléra des poules; Charrin, pour le micrococcus pyocyaneus; Arloing, pour le *Bacillus anthracis*; Chauveau.

Bouchard, Villiers et Pouchet retrouvaient un certain nombre de ces toxines dans les urines pathologiques et étudiaient ainsi plusieurs de ces corps que nous retrouverons dans la suite.

Ces savants indiquaient ainsi une voie qui ne pouvait que prendre une impulsion considérable avec les progrès des études bactériologiques ; aussi voyons-nous par la suite d'im-

portants travaux sur les poisons bactériens faits par Löffler, Koch, Charrin qui, par ses études sur le bacille pyocyanique, nous donne une théorie de l'action des microbes pathogènes, Manfredi et Traversa étudient les toxines du microbe de l'érysypèle ; Griffiths s'attache surtout à retrouver des ptomaines dans les urines de personnes atteintes de maladies infectieuses et isole plusieurs de ces substances dont il nous donne la formule et les propriétés chimiques.

HYPOTHÈSES SUR LE MODE DE PRODUCTION ET L'ORIGINE DES ALCALOÏDES

De tous les problèmes soulevés par la découverte des alcaloïdes d'origine microbienne, l'un de ceux qui ont le plus passionné les chercheurs, et à juste titre, car il est l'un des plus intéressants et l'un de ceux dont la solution ouvrirait le plus de voies à la thérapeutique, est le suivant : Le mécanisme de production de ces alcaloïdes.

Le but de la thérapeutique des maladies infectieuses est en effet non seulement d'éliminer les toxines de l'organisme, mais plus encore de les empêcher de s'y former, et ce but sera singulièrement facilité quand on saura exactement par quel mécanisme les microbes fabriquent ces substances.

Malheureusement, en dépit des nombreux travaux publiés sur la question, nous en sommes encore réduits à émettre des hypothèses que rien n'a encore vérifiées.

Le premier auteur qui se soit occupé de cette question est M. A. Gautier qui, dans deux notes communiquées à l'Académie de médecine, les 19 et 26 juillet 1881, établit que les poisons putréfactifs se forment sous l'influence de la vie des ferments et des tissus aux dépens des matières protéiques.

Vers la même époque, les études de Brieger semblent confirmer cette manière de voir et ce savant considère la peptotoxine, dont nous reparlerons, comme la première étape de ce dédoublement des matières protéiques.

Une seconde série d'expériences faites avec la Neuridine lui fit émettre une hypothèse sur la production de cette base. Il remarqua d'abord que la Neuridine s'obtient en plus grande quantité du cinquième au sixième jour de la putréfaction tandis qu'elle a totalement disparu le huitième jour.

La production de cette base est plus lente et s'arrête plus tôt si la putréfaction de la viande se fait à la température ordinaire sans addition d'eau. Les substances animales qui la fournissent le plus abondamment sont la gélatine, la chair de hareng et de petite morue ; mais on ne peut la retirer ni de la viande fraîche, ni de la fibrine, ni de l'albumine, ni de la créatine.

Brieger obtient la Neuridine par la décomposition du jaune d'œuf (par l'eau de baryte) préalablement privé de la choline par l'alcool.

Il admit alors qu'elle existait en combinaison dédoublable par ébullition avec l'eau de baryte. Identiquement, dans la viande fraîche, la neuridine serait engagée dans une combinaison semblable aux lécithines et le processus putréfactif détruirait cette combinaison et mettrait en liberté la neuridine qu'il dédoublerait à son tour.

Brieger admit que la décomposition, par le processus putréfactif, de la lécithine donnait la choline, qui en perdant une molécule d'eau, donne la névrine ; cette déshydratation de la choline a été produite par Brieger en la chauffant en tube scellé avec l'acide iodhydrique.

Brieger démontra de même la production de la triméthylamine par dédoublement de la névrine.

En 1892, Hueppe admit la même hypothèse pour la production des poisons produits par les microbes pathogènes : « Ces poisons, dit-il, sont produits par la décomposition de l'albumine morte ou vivante. »

Les travaux de Bergmann, Schmiëderberg et ceux de Roussy vinrent infirmer ces assertions. Ces savants en opérant avec de la levure de bière réduite à l'autophagie et éloignée par conséquent de toute matière albuminoïde produisait cependant une substance appelée sepsine par les premiers, pyrétogénine par le troisième.

Popoff en laissant pourrir le liquide de culture de Pasteur absolument exempt de matières albuminoïdes et dont la seule substance azotée est le succinate d'ammoniaque, produisit en injectant ce liquide à des animaux les mêmes phénomènes qu'avec les matières albuminoïdes putréfiées. On pouvait, il est vrai, alléguer que l'introduction des microbes putréfactifs pouvait causer ces accidents, mais le même reproche ne pouvait être adressé à Bergmann, qui stérilisa son liquide par la chaleur avant de l'injecter.

Schuller, avec le liquide de Cohn et plusieurs élèves de Pachoutine vérifièrent l'exactitude de ces faits et se crurent autorisés à affirmer que : « Les poisons microbiens sont le résultat de l'action synthétique des microbes et non pas de la décomposition des matières albuminoïdes. »

Cantani, expérimentant avec des cultures de bacille cholérique, constata que, au moment de la vie du microbe, le liquide de culture est acide et non toxique, puis quand les bactéries cessent de se développer et se déposent, le liquide devient alcalin et de plus en plus toxique. Il en conclut que le poison bactérien serait renfermé dans le corps des bactéries et il en serait extrait très lentement par le liquide dans lequel ces bactéries macèrent. Il supposa même que la toxicité des bactéries était analogue à celle de certains champignons, hypothèse admissible d'autant plus facilement que la substance toxique des champignons, la muscarine, présente beaucoup d'analogie avec les alcaloïdes microbiens.

En 1888, Gamaleia démontra la toxicité des cadavres de bactéries tuées par la chaleur en opérant sur le bacille du choléra et le Vibrion avicide tandis que Buchner retira une substance alcaloïdique de la substance même du bacille typhique et du bacille pyocyanique.

Koch extrait de même du bacille de la tuberculose des substances que nous étudierons plus tard.

Nous rappellerons aussi les travaux publiés par Guinochet en 1892 sur les produits sécrétés par le microbe de la diphtérie. Dans ce mémoire, il se demande si les produits toxiques du microbe de la diphtérie sont des produits de décomposition des matières albuminoïdes ayant servi d'aliments au microbe (suivant l'hypothèse allemande) soutenue par Brieger et Hueppe ou s'ils résultent d'un processus synthétique?

Pour résoudre ce problème, il cultiva le bacille de Löffler dans l'urine humaine, milieu dépourvu d'albumine, et il constata que cette urine ayant servi de milieu de culture, filtrée au filtre Chamberland et injectée à des cobayes, produit les mêmes accidents qu'une culture faite avec un bouillon riche en albumine, mais avec une moindre intensité. Il tira de cette expérience la conclusion suivante : la toxine de la diphtérie ne dérive pas nécessairement de matières albuminoïdes, elle peut être élaborée en l'absence de ces matières. Il constata en même temps, et cette constatation est importante, *que l'urine injectée ne donnait aucune des réactions des matières albuminoïdes même après concentration dans le vide.*

Cependant, M. Guinochet n'osa pas nier la nature albuminoïde du poison et se retrancha derrière le défaut de sensibilité des réactifs. Voici donc un certain nombre de travaux qui semblent autoriser à formuler en face de l'hypothèse de Brieger et de Hueppe la suivante : *Les poisons bactériens sont le résultat de la synthèse créatrice des bactéries et proviennent des*

corps bacillaires et leur nature chimique est identique avec celle des nucléïnes.

Tel était l'état de la science sur cette question lorsque deux médecins lyonnais, MM. Courmont et Doyon, lui firent faire un grand pas en démontrant que l'existence des deux hypothèses était le résultat d'une étude incomplète et de l'insuffisance des notions acquises sur la nature des poisons microbiens. Nous parlerons avec plus de détails de cette communication quand nous traiterons des produits du bacille de Nicolaïer et pour l'instant nous donnerons simplement les conclusions du travail de MM. Courmont et Doyon, et leurs conséquences.

Il est probable que d'autres substances microbiennes dites toxiques doivent, comme les toxines du bacille de Nicolaïer, agir comme des ferments solubles pour produire des toxines aux dépens de l'organisme.

Cette conclusion d'un travail sur lequel nous reviendrons plus longuement à cause de l'intérêt qu'il présente a l'avantage de concilier les deux hypothèses qui précèdent et elle nous servira également à expliquer les divers résultats, en apparence contradictoires, auxquels nous arriverons dans l'étude des produits solubles sécrétés par les microbes pathogènes. Il ressort en effet de cela que le microbe élabore aux dépens de sa substance même un ferment soluble qui détermine dans l'organisme malade une fermentation au cours de laquelle les alcaloïdes microbiens prennent naissance aux dépens des cellules de notre organisme.

Ces deux substances sont en effet nettement différentes l'une de l'autre : la substance provenant de la synthèse créatrice des corps bacillaires est une diastase amorphe soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool qui la précipite de ses solutions aqueuses; son action sur l'organisme n'est pas immédiate, ce n'est qu'au bout d'un certain temps d'incubation que se pro-

duit la fermentation qui donne lieu à la production des alcaloïdes dont nous parlerons dans le chapitre suivant.

Nous n'acceptons pas complètement les conclusions du travail de MM. Courmont et Doyon, car il existe des cas où l'organisme en dehors de toute infection microbienne fabrique des ptomaines : c'est ce que nous avons observé personnellement en étudiant la toxicité urinaire de malades atteints d'affections chirurgicales non infectieuses et soumis à de grands traumatismes accidentels ou opératoires.

Nous avons, pendant les deux ou trois jours suivant le traumatisme, trouvé une toxicité urinaire de deux à quatre fois plus élevée qu'à l'état normal. Nous avons cru devoir attribuer cette augmentation de la toxicité urinaire à la présence de ptomaines complexes (elles se distinguent des leucomaines par leur puissance toxique) dont l'injection déterminait la mort des lapins et cobayes avec des phénomènes de narcose. Nous étions forcés d'admettre que ces ptomaines éliminées par l'organisme en dehors de toute infection microbienne et uniquement sous l'influence des traumatismes, étaient des produits fabriqués par les cellules traumatisées. Ce fait joint à l'absence presque constante des ptomaines non putréfactives dans les bouillons de culture des microbes pathogènes nous porte à admettre que les alcaloïdes dont la production est attribuée aux microbes pathogènes sont en réalité des produits sécrétés par la cellule animale et utilisés par elle dans sa défense contre le microbe pathogène.

Nous nous proposons de continuer ces recherches et d'en publier ultérieurement les résultats complets.

La diversité de ces résultats et de ces hypothèses peut d'ailleurs s'expliquer par la gradation insensible qui existe des albumines inoffensives aux ptomaines, aux toxalbumines et même aux ferments diastasiques.

MODES GÉNÉRAUX DE PRÉPARATION

Nous ne donnerons ici que les procédés qui s'appliquent à la recherche générale des alcaloïdes microbiens, ceux qui sont d'un usage moins général seront étudiés avec les alcaloïdes auxquels ils sont appliqués. Nous suivrons dans cette étude l'ordre historique.

Méthode de Stas modifiée par Otto.

Elle consiste à diviser complètement les matières et à les faire digérer dans l'alcool à 90 degrés à une température de 70° environ pendant un temps assez long, après les avoir préalablement additionnées d'une quantité suffisante d'acide tartrique pour maintenir la réaction légèrement acide. — On renouvelle plusieurs fois l'opération, puis on réunit toutes les liqueurs alcooliques que l'on filtre et que l'on évapore dans le vide à 35°. Le résidu est agité avec de l'éther qui dissout les matières grasses, on décante, puis on mêle le résidu avec du verre pilé; on évapore à siccité dans le vide, en desséchant l'atmosphère avec de l'acide sulfurique. On reprend le résidu par l'alcool absolu, on évapore à nouveau après 24 heures, on dissout le produit dans l'eau, on neutralise et on alcalinise même légèrement par du bicarbonate de soude. L'alcaloïde est dissous dans l'éther qui l'abandonne par évaporation. Il est alors plus ou moins pur.

Méthode Dragendorff.

La méthode de l'éminent chimiste de Dorpat consiste à hacher finement les matières et à les mélanger avec une quantité suffisante d'acide sulfurique dilué, pour former une bouillie claire et à faire digérer le tout à 50° pendant quelques heures. On exprime le mélange et on recommence deux ou trois fois cette opération. Les liqueurs réunies et filtrées sont évaporées en consistance sirupeuse puis additionnées d'alcool à 95° qui précipite complètement les matières albuminoïdes qu'on sépare ensuite par filtration, tandis que le liquide est évaporé. Le résidu est lavé par la benzine à deux reprises pour le débarrasser des matières grasses, puis additionné d'ammoniaque jusqu'à réaction franchement alcaline; on chauffe alors à 40, à 50°, puis on dissout l'alcaloïde en traitant à plusieurs reprises par la benzine, cette benzine cède cet alcaloïde à l'eau acidulée par SO^3SHO et le sulfate formé sera décomposé par l'ammoniaque.

On purifiera l'alcaloïde par diverses dissolutions dans l'eau acidulée, puis dans la benzine, l'éther, le chloroforme, etc.

Méthode de Gautier et Etard.

Les liqueurs putrides étaient acidulées par l'acide sulfurique étendu, puis séparées des huiles surnageantes et distillées dans le vide à basse température. Il se dégagait de l'ammoniaque, du scatol, de l'indol... Le résidu liquide sirupeux séparé des cristaux qui se forment, est alcalinisé avec de la baryte, filtré, et la liqueur est agitée un grand nombre de fois avec du chloroforme pour dissoudre les bases. On distille ensuite à basse température dans le vide ou dans un courant

d'acide carbonique, et à la liqueur qui reste on ajoute de l'eau acidulée avec de l'eau tartrique. On filtre pour séparer une matière résineuse brune qui s'est précipitée. La liqueur filtrée et traitée par la potasse affaiblie dégage une vive odeur de carbylamine et met les ptomaïnes en liberté. On les enlève avec l'éther et on les sépare en bloc par évaporation dans un courant d'acide carbonique sous une cloche contenant de la potasse caustique pour empêcher leur carbonatation. On peut alors les séparer et les caractériser individuellement par précipitations fractionnées au moyen du chlorure de platine ou par distillation fractionnée dans le vide.

REMARQUE. — Ce procédé n'était qu'une modification d'un procédé plus ancien et que nous rappellerons à cause de son intérêt historique : c'est en l'appliquant que Gautier découvrit la plupart de ses ptomaïnes. Il coagulait les suc ou liquides sur lesquels il opérait par l'acide sulfurique étendu, la liqueur était, après filtration, traitée par un lait de magnésie en excès puis refiltrée et distillée. La liqueur distillée et acidulée par l'acide chlorhydrique, évaporée à sec, puis traitée à plusieurs reprises par l'alcool absolu, donnait les chlorhydrates d'alcalis volatils. On reprenait alors le résidu de la distillation, on le concentrait presque à sec dans le vide, on ajoutait le précipité magnésien préalablement formé et le tout mélangé de sable et d'eau formait une bouillie qu'on desséchait à 60° environ pour l'épuiser ensuite dans le digesteur Payen au moyen de l'éther. L'éther en s'évaporant laissait un résidu qui, repris par l'eau acidulée, donnait les sels des alcaloïdes fixes.

3° Méthode de Gautier.

M. Gautier a perfectionné les méthodes précédentes en remplaçant l'acide sulfurique par l'acide oxalique qu'il ajoute aux

liqueurs alcalines putréfactives jusqu'à franche acidité et mise en liberté complète des acides gras liquides qu'on sépare par décantation et filtration. On distille pour débarrasser la liqueur de l'indol, du scatol, du pyrrol, des acides volatils et de l'ammoniaque : on alcalinise alors avec de la chaux le résidu, on filtre pour séparer le précipité formé par les acides gras fixes. On distille à sec dans le vide et on reçoit les vapeurs dans l'acide sulfurique étendu qui dissout les bases avec l'ammoniaque. La liqueur résultant de cette distillation est neutralisée et évaporée presque à sec ; le sulfate d'ammoniaque cristallise et est séparé par filtration. Le résidu est repris par l'alcool à 95° qui dissout les sulfates des ptomaines.

On chasse l'alcool par distillation, on ajoute de la soude caustique et la liqueur agitée avec l'éther alcoolique, l'éther de pétrole et le chloroforme leur cède les alcaloïdes volatils.

Les alcaloïdes fixes seront obtenus en traitant par l'éther à 36° le produit resté dans l'appareil distillatoire avec l'excès de chaux. La solution éthérée traitée par l'eau acidulée abandonnera les bases qui seront précipitées par la soude.

Méthode de Pouchet.

M. Pouchet a imaginé une méthode applicable surtout aux urines et aux liquides de l'organisme, méthode qui consiste à précipiter par le tannin l'urine préalablement alcalinisée, puis à décomposer les tannates formés par l'hydrate de plomb en présence de l'alcool, filtrer ensuite et distiller pour recueillir l'alcool, dialyser le résidu pour séparer les alcaloïdes qui seront séparés par les dissolvants appropriés.

Cette méthode a l'inconvénient de ne donner qu'une partie des alcaloïdes, car au contact de l'air le tannin s'oxyde et s'al-

tère, surtout en présence des alcalis dont la précipitation devient incomplète.

Méthode de Brieger.

L'Allemand Brieger auquel on doit la découverte d'un grand nombre d'alcaloïdes microbiens, les isolait par la méthode suivante que nous empruntons textuellement à son livre « Ueber Ptomaine » : La viande hachée finement est abandonnée à la putréfaction au contact de l'eau pendant cinq ou six jours ; la masse, après ébullition, est filtrée et précipitée par le sous-acétate de plomb ; l'excès de plomb est éliminé par l'hydrogène sulfuré, la liqueur débarrassée du sulfure de plomb est évaporée jusqu'à consistance sirupeuse et épuisée par l'alcool amylique ; on distille, puis on reprend le résidu par l'eau ; on concentre, on acidule par l'acide sulfurique, et on agite la masse avec de l'éther qui enlève les acides de la série benzénique ; par évaporation, on réduit au quart le volume initial pour séparer les acides gras. On se débarrasse de l'acide sulfurique par la baryte dont on élimine l'excès par l'anhydride carbonique ; on filtre et on chauffe au bain-marie. Après refroidissement, on précipite par le chlorure mercurique. On lave le précipité, puis on le décompose par l'hydrogène sulfuré : finalement on concentre par évaporation. Il se dépose d'abord des substances inorganiques qu'on sépare et qu'on lave à l'alcool absolu.

Bientôt après, on voit se former des cristaux solubles dans l'eau et l'alcool étendu, insolubles dans l'alcool absolu, la benzine, le chloroforme. Les corps qui cristallisent sont séparés les uns des autres par précipitation fractionnée à l'aide du chlorure de platine et du chlorure d'or.

Ce procédé trop compliqué a été simplifié par son auteur qui se contenta ensuite de porter à l'ébullition ses liqueurs,

putrides et de les précipiter après filtration par le bichlorure de mercure, de décomposer ensuite le précipité par l'hydrogène sulfuré, etc...

Enfin dans son ouvrage « Microbes, ptomaines et maladies, » traduit par mon ami le D^r Roussy, Brieger recommande de traiter les matières putréfiées par un léger excès d'acide chlorhydrique qui donne des chlorhydrates qu'on extrait de la liqueur amenée en consistance sirupeuse au moyen d'alcool absolu, on chasse l'alcool et on traite par l'alcool absolu à plusieurs reprises, ce qui précipite les bases les moins solubles tandis que les autres sont précipitées au bout de 24 heures par le sublimé corrosif qui précipite en même temps les peptones et albuminates entraînés par l'alcool dont on se débarrasse par l'eau bouillante qui les laisse insolubles tandis qu'elle dissout les combinaisons formées par les ptomaines avec le sublimé.

Méthode de M. Villiers pour les Urines.

Un à deux litres d'urine acidifiée sont évaporés à sec, d'abord à chaud puis dans le vide; le résidu est repris par l'alcool absolu, puis la solution est filtrée et évaporée dans le vide et le nouveau résidu est repris par une petite quantité d'eau. Cette solution traitée par le carbonate de soude et agitée avec de l'éther donnera les alcaloïdes qu'on transformera en chlorhydrates au moyen d'une petite quantité d'eau acidulée avec de l'acide chlorhydrique.

Méthode de Griffiths et Ladel pour les Urines.

Additionner l'urine de carbonate de soude jusqu'à ce qu'elle soit légèrement alcaline, puis l'agiter avec la moitié de son

volume d'éther; laisser reposer quelques instants, filtrer et agiter la solution éthérée avec une solution aqueuse d'acide tartrique qui s'empare des ptomaines. Alcaliniser cette dernière solution avec du carbonate de soude, puis agiter avec la moitié de son volume d'éther, décanner, laisser évaporer l'éther, et les ptomaines restent comme résidus.

Cette méthode a été également appliquée aux urines par Arthur Luff, qui a extrait deux ptomaines que nous étudierons ultérieurement.

PROPRIÉTÉS GÉNÉRALES ET ESSAI DE THÉORIE

SUR LA

CONSTITUTION DES ALCALOÏDES MICROBIENS

Dans ce chapitre, nous indiquerons les propriétés générales des ptomaines, nous attachant surtout à indiquer celles qui permettent de les caractériser en bloc ; les propriétés spéciales seront indiquées ultérieurement pour chacune d'elles. Nous exposerons successivement les propriétés qui leur sont communes avec les alcaloïdes végétaux, puis les réactions dites spécifiques des alcaloïdes, les propriétés physiologiques, et nous terminerons par des considérations sur les moyens à employer par les experts pour différentier ces deux sortes d'alcaloïdes.

Propriétés physiques : Les ptomaines sont liquides et volatiles et non oxygénées ou solides, cristallisées, fixes, et oxygénées.

Les premières jouissent d'une odeur pénétrante et tenace, tantôt vireuse et cadavérique, tantôt analogue à celle du syringa, du musc ou de l'aubépine, et cette odeur est assez persistante pour que M. Gautier ait pu la retrouver dans des débris provenant des cavernes à ossements. Ces ptomaines liquides sont solubles dans l'éther alcoolique et la plupart dans l'alcool amylique et le chloroforme.

Les secondes sont cristallisées, blanches, très solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool, la benzine, le chloroforme.

Propriétés chimiques : 1° Communes aux alcaloïdes végétaux et animaux : Les ptomaïnes sont très instables, un excès d'acide décompose leurs sels, la lumière agit dans le même sens. Elles sont très avides d'eau, elles absorbent l'acide carbonique de l'air. Elles sont très oxydables au contact de l'air et agissent comme des réducteurs énergiques vis-à-vis de l'acide iodique, de l'acide chromique, du chlorure d'or, du nitrate d'argent, du perchlorure de fer.

Le chlorure d'or donne avec les ptomaïnes un précipité jaune soluble dans l'eau bouillante.

L'acide picrique et le tannin donnent avec un grand nombre d'entre elles des précipités peu solubles.

L'acide iodhydrique ioduré donne un précipité abondant de couleur brune, susceptible de cristalliser par dessiccation en prismes rubis enchevêtrés.

L'acide phosphomolybdique précipite toutes les ptomaïnes.

Les acides forts donnent avec elles des réactions colorées : rouge violacé avec l'acide sulfurique et l'acide chlorhydrique, jaune d'or avec l'acide nitrique et la potasse.

Le mélange d'acide iodique, d'acide sulfurique et de bichromate de potasse donne avec les ptomaïnes une coloration rouge violacée.

Les ptomaïnes comme les alcaloïdes végétaux sont précipitées par le sulfomolybdate de soude, le sulfovanadate d'ammoniaque, le sulfoselenite de soude, l'acide phosphotungstique, l'acide phosphoantimonique, l'iodure double de mercure et de potassium, les iodures de bismuth et de potassium, de cadmium et de potassium, l'iodure de potassium iodé et le bichlorure de mercure. 2° *Réactions dites spécifiques des alcaloïdes microbiens.* On conçoit facilement l'intérêt que présente pour le chimiste expert l'étude de ces réactions ; au cours du rapide historique que nous avons fait de la découverte des alcaloïde

putréfactifs nous avons dit que c'était surtout le problème de médecine légale soulevé par leur découverte qui donna à leur étude un rapide essort : n'est-ce pas à la suite des débats survenus dans l'affaire du général Gibbone, que le gouvernement italien nomma une commission chargée de rechercher les moyens permettant de différencier les alcaloïdes putréfactifs des alcaloïdes végétaux. Le président de cette commission, François Selmi, directeur de l'École de pharmacie de Bologne, déposa son rapport l'année suivante. Dans ce rapport nous trouvons indiquées les réactions colorées données par les acides minéraux avec les ptomaïnes, réactions colorées que nous avons indiquées, mais qui sont insuffisantes, quelques-unes étant communes aux alcaloïdes végétaux. Dans ce même rapport, Selmi trouvant ces réactions insuffisantes conseillait de déterminer la totalité des propriétés physiques et chimiques des alcaloïdes isolés dans le plus grand état de pureté possible et de ne conclure à la présence d'un alcaloïde végétal que si toutes ses propriétés connues avaient pu être vérifiées.

En 1881, deux médecins français, MM. Brouardel et Boutmy, frappés des difficultés que présentait l'application du procédé Selmi, cherchèrent à leur tour un réactif dont l'application permit de dire immédiatement si l'on se trouvait en présence d'une ptomaïne et d'un alcaloïde végétal.

Ils utilisèrent pour cette recherche les propriétés réductrices des ptomaïnes, et dans une communication faite à l'Académie des sciences, le 2 mai 1881, ils s'exprimaient ainsi : « Ce
« réactif existe : c'est le cyanoferride de potassium. Ce sel
« mis en présence des bases organiques pures prises au labo-
« ratoire ou extraites du cadavre après un empoisonnement
« avéré, ne subit aucune modification. Il est, au contraire,
« ramené instantanément à l'état de cyanoferrure par l'action
» des ptomaïnes et devient alors capable de former du bleu de
« Prusse avec les sels de fer.

Lors donc que la méthode de Stas aura permis d'isoler une substance se comportant vis-à-vis de l'iodomercurate de potasse comme le font les alcaloïdes végétaux, si cette substance reste sans action sur le cyanoferride de potassium, on pourra admettre qu'on est en présence d'un alcaloïde végétal et qu'il y a eu empoisonnement. Si au contraire le cyanoferride de potassium se trouve réduit, on se trouve en présence d'une ptomaïne.

Pour opérer cette réaction, on convertit en sulfate la base à essayer, puis on dépose quelques gouttes de solution aqueuse de ce sulfate dans un verre de montre contenant une petite quantité de cyanoferride dissous,

Une goutte de perchlorure de fer neutre versée sur ce mélange détermine la formation du bleu de Prusse si la base est une ptomaïne.

Dans ce même mémoire MM. Brouardel et Boutmy signalaient la morphine et la vératrine (??) comme déterminant la formation du bleu de Prusse.

Cette communication donna lieu dans la séance du 17 mai à une discussion au cours de laquelle M. Armand Gautier ajouta aux deux alcaloïdes végétaux cités par les auteurs comme pouvant donner des résultats douteux : l'hyoscyamine, l'émétine, l'igasurine, la vératrine, la colchicine, la nicotine, et l'apomorphine, la théobromine, M. Tanret ajouta la pelletière et l'ergotinine, mais, ajoutait-il, ces substances amènent la formation lente du bleu de Prusse, mais non immédiate comme le font les ptomaines.

Un certain nombre de bases artificielles telles que l'aniline, la méthylaniline, la paratoluidine, la diphenylamine, la pyridine, la naphylamine, la dialylène diamine et l'acétonamine donnent immédiatement la réaction Brouardel-Boutmy.

M. Gautier conclut néanmoins en disant que : « Cette réac-

tion resterait comme un précieux moyen de différentier dans les cas douteux un alcaloïde artificiel ou cadavérique d'un alcaloïde naturel ».

A cette liste d'alcaloïdes produisant la réaction vinrent s'ajouter la muscarine, la brucine, la cicutine, la digitaline, la picrotoxine, la strychnine, la papavérine, la narcéine, la codéine (Berkust) tandis que MM. Pouchet et Brieger signalaient un certain nombre de ptomaines oxygénées ne donnant pas cette réaction et Brieger l'attribuait aux peptones qui souillent souvent les ptomaines.

Dans une deuxième note à l'Académie des Sciences, le 14 juin, MM. Brouardel et Boutmy, utilisant la propriété des ptomaines de réduire le bromure d'argent, indiquaient un deuxième procédé : sur un papier préparé au bromure d'argent comme on l'emploie en photographie, on trace avec une plume d'oie trempée dans la solution saline à essayer le mot ptomaine et le nom de l'alcaloïde végétal auquel cette base ressemble plus. Au bout d'une demi-heure d'attente, le papier bromuré resté à l'abri de la lumière, est livré à l'hyposulfite de soude puis à l'eau. Dans le cas où la base est une ptomaine, ce mot reste tracé en noir sur le papier, par suite de la réduction du bromure d'argent à l'état d'argent métallique, tandis que, dans le cas où on se trouve en présence d'un alcali végétal, le papier ne porte aucune trace, ou une trace si faible qu'il est impossible de lire le nom qui la constitue.

Dans le cas d'un mélange d'une ptomaine et d'une base végétale il pourrait y avoir confusion, les auteurs modifient ainsi leur procédé : A l'aide d'une solution d'idiomercurate de potasse, on dose la quantité de base existante dans la solution à caractériser sans distinction. Puis en se servant d'une solution pure de ce dernier alcali au même titre alcaloïdique que la précédente, on trace le nom de cet alcali sur le papier bro-

muré à côté du même nom écrit avec la solution à essayer. Après fixation, on reconnaît que la base pure prise comme terme de comparaison n'a pas laissé de trace sur le papier, tandis que le mélange laisse, au contraire, une trace dont la netteté va croissant avec la quantité de ptomaïne.

Quelques années plus tard, H. Wefers, Betting et W. J. L. von Dissel ont fait connaître une réaction caractéristique des ptomaïnes et que seule la morphine partageait avec eux. On dissout environ 1 milligramme d'une ptomaïne dans une goutte d'une solution à 1 % d'acide chlorhydrique et on y ajoute une goutte d'une autre solution de 2 grammes de perchlorure de fer cristallisé dans 2 centilitres d'eau acidulée à 1 % d'acide chlorhydrique. Ce mélange est ensuite additionné de 0 gr. 5 d'anhydrique chromique dissous dans q. s. d'eau pour faire 100 c³. Le ferri-cyanure de potassium agissant sur ce mélange produit immédiatement une coloration bleu de Prusse.

Brieger émet *a priori* un doute sur cette réaction produisant du bleu de Prusse en milieu oxydant et il affirme ne l'avoir vu réussir avec aucune des ptomaïnes *pures* qu'il a isolées.

Trotarelli a donné comme réactif spécifique des ptomaïnes un mélange d'azotate de palladium et de nitro-prussiate de soude; mais Griebner et Dragendorff ont nié cette réaction.

En résumé, on voit que les réactions chimiques dites spécifiques des alcaloïdes sont bien imparfaites, aussi avant de conclure et d'indiquer la marche à suivre dans une expertise médico-légale, indiquerons-nous les propriétés physiologiques des ptomaïnes dont la constatation devra toujours accompagner celle des propriétés chimiques.

Propriétés physiologiques. — Les ptomaïnes possèdent une saveur piquante qui engourdit la langue; prises en grande quantité elles déterminent une sensation de strangulation. Elles

sont vénéneuses à un haut degré et plus dangereuses en nature qu'à l'état de sels; les ptomaïnes solubles dans l'éther sont les plus toxiques.

Les symptômes de l'intoxication sont les suivants :

1° Dilatation suivie de rétrécissement de la pupille;

2° Convulsions tétaniques puis flaccidité musculaire;

3° Ralentissement de la respiration et des battements du cœur;

4° Perte absolue de la sensibilité cutanée;

5° Perte absolue de la contractilité musculaire même sous l'influence de l'excitation électrique.

Ce dernier caractère surtout est extrêmement important, car il n'y a que deux corps qui amènent ainsi la perte absolue de la contractilité musculaire sous l'influence de l'excitation électrique, ce sont : La Muscarine, poison des champignons, qui, comme nous avons eu l'occasion de le dire, se rapproche des ptomaïnes par son origine, et le *sulfocyanure de potassium* qui abolit la contractilité électrique des muscles, mais qui les laisse en tétanos et non flaccidité.

Nous n'indiquerons ici que pour mémoire le rôle joué par certains alcaloïdes microbiens dont nous reparlerons : les toxines dans les maladies infectieuses.

De l'expertise médico-légale. — Il est un fait qu'on vérifie constamment dans la pratique et qui peut être une source d'erreurs judiciaires et de mécomptes pour l'expert chargé d'une recherche médico-légale, c'est la difficulté extrême que l'on éprouve à séparer les alcaloïdes végétaux des ptomaïnes auxquelles on doit s'attendre à les voir mélangés lorsque dans les cas d'empoisonnement on ne procède pas à l'analyse chimique immédiatement, c'est-à-dire 24 ou 48 heures après la mort.

Dans cette hypothèse où l'expertise aurait eu lieu dans un laps de temps supérieur à 48 heures, l'expert s'attachera toujours à obtenir des alcaloïdes cristallisés et dans le plus grand état de pureté possible, et il en vérifiera soigneusement toutes les propriétés physiques et chimiques, il reconnaitra alors qu'il se trouve, soit en présence d'une seule sorte d'alcaloïdes, soit en présence d'un mélange d'alcaloïdes putréfactifs et d'alcaloïdes végétaux.

Dans le premier cas, s'il s'agit d'alcaloïdes animaux, suivant la remarque de Marino Zuco, ils se trouveront en si petites quantités qu'à poids égal aucun alcaloïde végétal ne serait capable de déterminer la mort d'un homme.

D'autre part, la réaction Brouardel-Boutmy avec production *immédiate* de bleu de Prusse permettra d'exclure tous les alcaloïdes végétaux sauf la morphine, l'apomorphine, la vératrine, l'hyoscyamine et la muscarine.

L'expérimentation du courant électrique sur les muscles permettra de trancher la difficulté et ce résultat pourra être contrôlé comme suit : Si l'alcaloïde est la morphine, on aura par l'expérimentation physiologique comme avec une ptomaine les symptômes de l'intoxication par les narcotinoacres, mais avec la morphine, l'animal succombera lentement et sera stupéfié ; d'autre part, le réactif de Frohde d'une part et le perchlorure de fer qui, sans action sur les ptomaines, se colore en bleu avec la morphine, permettront de se prononcer.

S'agit-il de la vératrine, la réaction Brouardel-Boutmy se fera très lentement et restera incertaine.

La strychnine sera décelée par la teinte violacée que donne avec elle le bichromate de potasse mélangé à l'acide sulfurique.

L'atropine serait caractérisée par la coloration violette avec la potasse après oxydation avec l'acide nitrique.

Seule la muscarine ne donne pas de réactions chimiques bien caractéristiques, et c'est surtout elle qu'on devra obtenir dans un grand état de pureté pour faire comparativement des expériences physiologiques.

2^o Mais si la distinction est facile dans le cas que nous venons d'envisager, il n'en sera pas de même quand nous serons en présence d'un mélange de ptomaines et d'alcaloïdes végétaux.

Supposons, par exemple, le cas d'un cadavre ayant séjourné dix-huit mois sous l'eau et présentant à la fois les réactions de la vératrine et la réaction Brouardel très nette, comment distinguer l'alcaloïde ? un seul procédé permet de le faire, l'action des dissolvants, des cristallisations répétées pour séparer les deux corps, et quand on les aura ainsi séparés, l'injection à des animaux.

S'agit-il d'un empoisonnement par la morphine, cette substance n'amenant la mort qu'à dose relativement élevée, la quantité de ptomaines formées sera insuffisante pour masquer les réactions chimiques et physiologiques de la morphine.

Le cas d'un cadavre ancien provenant d'un individu intoxiqué par la strychnine ou par l'aconitine serait plus embarrassant, car ces bases sont très vénéneuses, et si on a employé la dose minimum pour produire l'empoisonnement et que la recherche soit faite plusieurs mois après, lorsque le développement des ptomaines sera avancé, les alcaloïdes végétaux disparaissant peu à peu, la réaction bleue violacée donnée par la strychnine avec le mélange de bichromate de potasse et d'acide sulfurique pourra être noyée dans la coloration brune puis verte produite dans les mêmes conditions par les ptomaines.

Dans ce dernier cas, c'est seulement peu de temps après la mort, c'est-à-dire quand le développement des alcaloïdes cadavériques sera peu avancé et que, d'autre part, le poison

cherché n'aura pu subir d'altération, que l'expertise sera possible.

Dans tous les cas, l'expert devra se rappeler qu'il ne sera en droit de conclure à un crime que s'il a isolé une certaine quantité d'alcaloïde végétal cristallisé à l'état libre et présentant un accord parfait dans les caractères physiques, chimiques et physiologiques avec un poison végétal connu. Il aura le droit de conclure à la présence de l'alcaloïde qui présente ces propriétés, surtout s'il se rappelle que, malgré l'assertion d'un avocat (Aff. Brands), la réaction physiologique, accompagnée de l'étude miographique est décisive et que la persistance de l'impressionnabilité du muscle aux courants d'induction est une réaction éliminatrice des ptomaïnes.

En résumé, si dans certains cas les difficultés de l'expertise sont grandes, elles ne sont pas insurmontables, ce qu'il importe surtout de faire, c'est de compléter et de préciser l'étude des ptomaïnes. De cette façon, les experts se trouveront à l'abri des difficultés que peut faire naître la question des ptomaïnes ; mais il en reste une sur laquelle je veux dire quelques mots et qui reste suspendue sur leur tête comme l'épée de Damoclès dont parlait M. Brouardel au sujet des ptomaïnes. Je veux parler des toxines.

L'extension donnée à l'étude des toxines sécrétées par les microbes pathogènes et à celle des ptomaïnes, le retentissement donné à ces travaux dans le monde profane ont fait connaître ces poisons dont quelques-uns sont aussi dangereux que les poisons végétaux. Or, le jour où un criminel se servira d'alcaloïdes cadavériques ou d'une culture stérilisée ou non de bacille de Löffler ou de streptocoque, il ne sera peut-être pas très facile à l'expert de déceler le poison employé ou tout au moins de dire s'il y a eu tentative criminelle ou maladie contractée ?

Nous ne nous étendrons pas sur cette question, mais nous avons simplement voulu la poser comme un problème se rattachant au sujet qui fait l'objet de cette étude.

Cet exposé des propriétés des alcaloïdes microbiens serait incomplet si nous ne résumions pas ici les diverses hypothèses qui ont été faites sur la place occupée dans la série des alcaloïdes par les ptomaïnes et les toxines ; ici, comme pour l'origine de ces corps, la question est loin d'être résolue en dépit des nombreuses hypothèses qui ont été faites sur ce sujet.

Panum considéra le poison putride qu'il avait découvert comme une substance albuminoïde analogue aux peptones et non modifiable par l'ébullition ; ses études chimiques se bornèrent à ces constatations et il nous faut attendre jusqu'aux travaux de Selmi, Gautier et Brieger pour trouver des tentatives de classification et de détermination des fonctions chimiques des poisons bactériens, tandis que Selmi affirme que les alcaloïdes animaux qu'il avait isolés étaient extrêmement semblables aux alcaloïdes d'origine végétale et appartenaient à la série pyridique. Comme ces derniers, Gautier et après lui Nencki, Guareschi et Mosso trouvent des alcaloïdes moins complexes que les alcaloïdes végétaux, mais appartenant comme eux à la série pyridique ; Brieger, au contraire, range presque toutes les ptomaïnes parmi les diamines.

Ces constatations présentent un très grand intérêt, car elles montrent que chacun des savants qui se sont occupés activement de la recherche des ptomaïnes, a trouvé des corps appartenant à la même classe d'alcaloïdes, mais classe différente de celle des composés trouvés par d'autres expérimentateurs. Il semble ressortir très nettement de ce fait que la fonction chimique de ces ptomaïnes dépend de leur mode de préparation.

Il n'y a là rien qui doive nous surprendre : rappelons, en effet, que les ptomaïnes ne préexistent pas en nature dans les

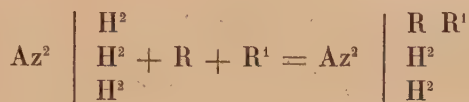
tissus, mais qu'elles y sont en combinaison albuminoïdique et qu'elles constituent probablement ces corps découverts par Miescher et étudiés par Kossel, auxquels on a donné le nom de nucléoalbumines et qui sont constitués par l'union des albumines avec des bases organiques et du phosphore. C'est le processus putréfactif qui amène la décomposition de ces nucléoalbumines et nous verrons dans nos conclusions que la décomposition des albuminoïdes s'effectue en plusieurs stades donnant des produits dont la composition se simplifie de plus en plus par perte des chaînes latérales et rupture des noyaux cycliques : ceci suffit déjà pour expliquer que suivant l'époque de la putréfaction à laquelle les observateurs ont obtenu leurs produits, ils aient rencontré des alcaloïdes plus ou moins complexes.

D'autre part, les nucléoalbumines se décomposent par le contact prolongé avec l'alcool, par le chauffage en donnant des bases alcaloïdiques; or, Brieger traite ses tissus animaux par l'ébullition avec l'acide chlorhydrique, et cette action suffit à elle seule pour amener une décomposition des matières albuminoïdes et surtout des nucléoalbumines, décomposition qui correspond à l'apparition de la peptotoxine qu'aucun autre opérateur n'a pu obtenir par une méthode moins brutale et qui n'a été extraite après Brieger que par Baumann, qui remplaça l'acide chlorhydrique par le chlorure de benzole, réactif aussi énergique

Cette conception des nucléoalbumines suffit donc pour expliquer avec l'hypothèse de M. Schulzenberger que nous exposerons plus tard, la diversité des résultats obtenus, elle a été vérifiée par Martin pour la toxine du charbon qu'il a reconnu provenir d'une combinaison albuminoïde, par Brieger pour la choline et la neuridine.

Quoi qu'il en soit, nous rangerons les ptomaines connues en trois groupes :

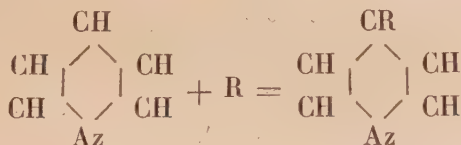
1° Les ptomaïnes acycliques non oxygénées telles que la saprine, la cadavérine qui est une pentaméthylènediamique, la putrescine et presque toutes les ptomaïnes non oxygénées de Brieger : ces corps sont pour la plupart des diamines, c'est-à-dire qu'ils résultent de la substitution d'un radical méthyl-éthyl, etc., alcoolique à deux atomes d'hydrogène dans deux molécules d'ammoniaque, ils répondent à la formule générale suivante :



2° Les ptomaïnes acycliques oxygénées telles que la névrine, la choline et toutes les ptomaïnes de Griffiths. Elles dérivent presque toutes de la substitution d'un radical d'acide à un atome d'hydrogène dans une molécule d'ammoniaque et peuvent se ranger parmi les amides ou des corps plus complexes, tels que les acides amidés, les dérivés nitrosés, etc.

3° Enfin les ptomaïnes cycliques telles que la collidine, la parvoline et les ptomaïnes de Gautier. Ce sont, pour la plupart, des bases pyridiques ou hydropyridiques.

Elles résultent de la substitution d'un ou plusieurs radicaux d'alcool à un ou plusieurs atomes d'hydrogène dans la pyridine et répondent au type suivant :



ÉTUDE DES PRINCIPAUX ALCALOÏDES D'ORIGINE MICROBIENNE

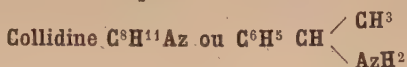
Il nous reste à faire la monographie des principaux alcaloïdes d'origine microbienne connus, et pour le faire d'une façon rationnelle, nous diviserons cette étude en deux parties : dans la première, nous étudierons les alcaloïdes cadavériques qui ont été isolés et obtenus dans un état de pureté suffisant pour les soumettre à une étude chimique sérieuse, ce sont les alcaloïdes produits par les microbes zymogènes ; dans la deuxième partie, nous étudierons les microbes pathogènes et là souvent l'étude chimique sera imparfaite et parfois nulle, l'expérimentation physiologique seule interviendra et souvent même les corps dont nous signalerons l'existence n'ont été obtenus dans les cultures que mélangés avec les toxines diastasiques dont nous avons déjà parlé, aussi appellerons-nous cette catégorie de corps : Alcaloïdes indéterminés, et nous les classerons suivant le microbe ou la maladie dont ils sont caractéristiques.

1° Alcaloïdes putréfactifs.

Nous avons vu que ces corps prennent naissance dans la décomposition à l'air libre des matières albuminoïdes des animaux ; nous les diviserons d'abord en deux grandes catégories : ceux qui sont liquides et non oxygénés, et les alcaloïdes solides et oxygénés.

Nous étudierons à part les alcaloïdes cadavériques et ceux que Brieger a retirés du fromage et de la gélatine, etc.

1° Alcaloïdes cadavériques : *Ptomaïnes non oxygénées.*



C'est le premier alcaloïde cadavérique nettement caractérisé comme espèce chimique, elle a été découverte en 1876 par Nencki, qui la retira des produits de putréfaction de 600 grammes de gélatine et de 200 grammes de pancréas de bœuf et 10 litres d'eau ; c'est seulement dans ces conditions qu'elle se forme et la présence du pancréas est absolument nécessaire (Brieger). Oeschner de Coninck a retiré également cette ptomaïne des produits de putréfaction des foulpes marins.

Propriétés. — C'est un liquide jaunâtre assez mobile, d'odeur vireuse, très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et dans l'éther; sa densité est 0,9865, il bout à 202° sans décomposition.

Elle n'est pas identique avec la collidine de synthèse obtenue par Brieger en chauffant en vase clos l'aldéhydrate d'ammoniaque.

Elle s'hydrate facilement à l'air en brunissant, elle donne des sels bien cristallisés, très déliquescents et très solubles dans l'eau avec les hydracides.

Ces sels sont précipités de leurs solutions par le chlorure de platine et le précipité se redissout à chaud, il en est de même avec le chlorure d'or et les deux nouveaux sels formés sont peu stables.

Nencki considérait cette base comme un isophényléthylamine, mais dans une note présentée à l'Académie des sciences le 7 janvier 1889, Oeschner de Coninck rangea cette ptomaïne

dans les bases pyridiques à la suite des expériences suivantes : il oxyda cette base par le permanganate de potasse puis obtint une solution aqueuse qui, traitée par un excès d'acide chlorhydrique puis par le chlorure de platine, précipite.

Le précipité formé, traité par l'eau bouillante, s'est comporté comme le chloroplatinate de pyridine dans les mêmes conditions. Oeschner admit que l'oxydation avait amené la formation d'un acide pyridinocarboné présentant les principaux caractères de l'acide nicotianique et cet acide décomposé avait donné de la pyridine. Il résulterait de ces expériences que la collidine putréfactive serait une propylpyridine.

Parvoline $C^9 H^{13} Az$.

Découverte par MM. A. Gautier et Etard qui en indiquèrent la préparation et les propriétés dans une note à l'Académie des Sciences le 12 juin 1882.

Ils la retirèrent des premiers extraits chloroformiques des produits de putréfaction du scombres préparés suivant la méthode que nous avons exposée précédemment et ils la décrivaient comme un *liquide huileux*, incolore, bleuisant le tournesol, saturant les acides forts, donnant avec les acides nitrique, chlorhydrique, le ferrocyanure de potassium et les sels ferriques les réactions caractéristiques des ptomaines; précipitant le brome, l'iode, les phosphomolybdates etc, se résinifiant à l'air, donnant un chlorhydrate cristallisé en feuilles de fougère et en cristaux de neige, un chloroplatinate cristallisé peu soluble; son odeur rappelle celle de l'aubépine. Ils donnaient comme composition centésimale du chloroplatinate de cet alcaloïde: $C = 31,8$ — $H = H$ — $Az = 51$ — $P = 29,3$ ce qui correspond sensiblement à la formule brute $(C^9 H^{13} Az HCl^2) P Cl^4$ et pour l'alcaloïde $(C^9 H^{13} Az$ ou $C^6 H^5 - C^3 H^6 Az H^2$.

Outre les propriétés signalées par les auteurs dans leur mémoire nous dirons que la parvoline bout entre 195 et 200°, qu'elle est légèrement soluble dans l'eau, très soluble dans l'alcool, l'éther et le chloroforme.

Elle est probablement identique avec le produit obtenu par Waagi en chauffant à 200° en tube scellé le mélange d'ammoniaque et d'aldéhyde propionique et on peut admettre qu'elle se comporte comme une butylpyridine.

• Hydrocollidine $C^8H^{13}Az$.

Historique. — Dans le mémoire que nous venons de citer, MM. Gauthier et Étard annonçaient également que les derniers extraits chloroformiques des produits liquides de la putréfaction du scombres leur avaient fourni un alcaloïde bouillant à 210° et la formule établie d'après l'analyse élémentaire se rapprochait de $C^8H^{11}Az$; mais l'analogie des propriétés de ce corps avec l'hydrocollidine de Cahours et Étard leur fit adopter la formule $C^8H^{13}Az$. On la rencontre abondamment dans les produits résultant de la putréfaction de la viande de bœuf et de cheval et en général de toutes les matières albuminoïdes.

L'hydrocollidine fut obtenue par MM. Cahours et Étard, en traitant la nicotine par le sélénium; ils maintenaient un mélange de 100 grammes de nicotine et de 20 grammes de sélénium dans un ballon et chauffaient à l'ébullition jusqu'à cessation de la formation de cristaux qui au rouge se décomposent.

Le résidu décanté pour le séparer du sélénium est distillé, la liqueur huileuse qui distille est débarrassée du sélénium qui reste par addition d'une solution de soude concentrée suivie d'une distillation dans un courant de vapeur d'eau. On commence à recueillir l'eau de condensation quand elle devient laiteuse et on continue tant que les alcaloïdes distillent. On

neutralise les liqueurs avec de la soude, on agite avec de l'éther et la solution étherée est évaporée et le résidu soumis à une distillation fractionnée et vers 205° distille un corps dont la formule répond à celle de l'hydrocollidine.

Œschner de Coninck a obtenu de son côté l'hydrocollidine en traitant la collidine par le phosphore et l'acide iodhydrique en vase clos.

Propriétés. — Qu'elle résulte de l'une quelconque de ces préparations, l'hydrocollidine se présente sous la forme d'un liquide ambré, limpide, légèrement oléagineux, doué d'une odeur pénétrante et tenace de syringa et d'une saveur brûlante.

Sa densité est voisine de celle de l'eau, elle bout à 205°.

Insoluble dans l'eau mais soluble dans l'alcool et l'éther.

Elle brunit et devient visqueuse à l'air et attire l'acide carbonique.

Elle est soluble dans les acides étendus et donne un chlorhydrate cristallisé en fines aiguilles soluble dans l'eau et l'alcool et qui se résinifie par un excès d'acide.

Le bichlorure de mercure précipite en blanc ses solutions salines à froid, le chlorure d'or donne un précipité jaune soluble à chaud et cristallisant par refroidissement, il en est de même du chlorure de platine.

C'est une substance très toxique, sept milligrammes suffisent pour tuer un oiseau en produisant des tremblements, des convulsions, des contractions tétaniques et la mort avec le cœur en diastole.



Les eaux mères qui résultaient des opérations ayant fourni à MM. Gautier et Étard l'hydrocollidine contenaient le chloroplatinate d'une base présentant la composition centésimale sui-

vante : C = 28,73, H = 5,81, Az = 7,19, Pl = 27,93, Cl = 30,50, ce qui donne pour sa formule $(C^{17} H^{38} Az^4 2 H Cl) P Cl^4$.

Le chloroplatinate soluble dans l'eau cristallise en aiguilles jaunes, il subit une décomposition lente à 100° en dégageant une odeur de syringa.

Base C¹⁰ H¹⁵ Az.

Découverte par MM. Guareschi et Mosso en 1863, qui annoncèrent cette découverte dans les Archives italiennes de Biologie : ils l'obtinrent en traitant par la méthode de MM. Gautier et Étard la fibrine de bœuf putréfiée depuis 5 mois, l'analyse leur donna des résultats variables, mais les propriétés la plaçant à côté des bases pyridiques, ils adoptèrent la formule C¹⁰ H¹⁵ Az.

En juin 1886, Eschner de Coninck ayant étudié les produits résultant de la putréfaction de 41 douzaines de poulpes abandonnés à l'air libre près de Thau, trouva dans ces produits prélevés après trois semaines des ptomaines que nous verrons plus loin, et dans les produits plus avancés deux bases répondant aux formules C⁸ H¹¹ Az, identifiée avec la collidine déjà étudiée et C¹⁰ H¹⁵ Az, identique avec la base Guareschi et Mosso.

Propriétés. — C'est un liquide huileux à légère odeur de pyridine, très alcalin, peu soluble dans l'eau, très facilement résinifiable.

Elle précipite en blanc jaunâtre avec les acides phosphomolybdique et phosphotungstique; en blanc avec le bichlorure de mercure, les précipités sont amorphes avec l'acide picrique et le tannin. Elle fournit très nettement la réaction Brouardel-Boutmy.

Son chlorhydrate, qui cristallise en fines lames incolores légèrement déliquescentes, donne avec le chlorure d'or un précipité cristallin fortement réductible et avec le chlorure de platine un précipité abondant cristallin inaltérable à 100°.

Neuridine C⁵ H¹⁴ Az²

Historique. — Découverte par Brieger en 1884 dans les produits résultant de la putréfaction de la viande de cheval, ce savant la rencontra successivement dans les produits de décomposition de la morue, du fromage, de la gélatine, des cadavres (du troisième au quinzième jour) et constata sa présence dans le cerveau humain. Des constatations faites avec le jaune d'œuf Brieger émit une hypothèse sur la manière dont se forme la neuridine, hypothèse que nous avons rapportée précédemment.

Préparation. — Brieger appliqua à la viande de cheval, à la morue, à la gélatine et au fromage les deux méthodes que nous avons étudiées au chapitre spécial et c'est ainsi qu'il obtint la neuridine.

Propriétés physiques. — La neuridine obtenue sous forme de chlorhydrate est extrêmement soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool absolu, l'éther, le chloroforme, l'éther de pétrole, la benzine et l'alcool amylique quand le sel est pur.

Propriétés chimiques. — Elle donne avec l'acide phosphotungstique un précipité blanc amorphe soluble dans un excès de réactif, avec l'acide phosphomolybdique un précipité blanc cristallin et un précipité blanc floconneux avec l'acide phosphoantimonique.

L'acide picrique donne lentement un précipité se transfor-

mant rapidement en belles aiguilles jaunes assez solubles dans l'alcool, non fusibles mais brunissant à 230° en émettant des vapeurs et se charbonnant à 250°.

La faible solubilité du picrate de neuridine est utilisée pour séparer cette base de la choline qui l'accompagne souvent, mais dont le picrate et l'aurate sont plus solubles que les sels correspondants de neuridine.

L'iodure double de bismuth et de potassium donne un précipité rouge amorphe, tandis que le chlorure d'or donne un précipité cristallin.

La soude la dédouble en di et triméthylamines, ce qui a permis d'établir sa constitution.

La neuridine ne donne pas la réaction Brouardel-Boutmy et pure elle n'est pas toxique.

Nous avons parlé des expériences de Brieger établissant le mode de formation de la neuridine, il nous reste à dire quelques mots de sa constitution ou du moins des hypothèses faites à ce sujet. Brieger ayant constaté son dédoublement en di et triméthylamine, essaya de l'identifier avec l'amylènediamine et avec la neurine dont nous parlerons, mais l'expérience n'a pas permis d'affirmer cette identité. C'est une diamine et non une pyridine.

Cadavérine $C^5 H^{16} Az^2$.

Découverte par Brieger qui la retira des produits de putréfaction d'organes humains en même temps que la neuridine à partir du troisième jour de putréfaction, elle a été trouvée par Finkler et Prior dans les cultures du microbe du choléra nostras et dans les bouillons de culture du choléra, Boecklin l'a retirée de la saumure des harengs, Eschner de Coninck

des produits de putréfaction des poulpes et Udranszki Baumann et Brieger de l'urine des cystinuriques.

Enfin Ladenburg l'identifia avec la pentaméthylènediamine de synthèse.

Préparation. — 1° Brieger l'a isolée par sa méthode générale précitée ; 2° Les observateurs qui l'ont retirée de l'urine additionnaient l'urine de 24 heures de 1/3 d'une solution de soude à 10/100, puis l'agitaient avec 20 ou 25 C³ de chlorure de benzoyle jusqu'à disparition de l'odeur de chlorure. Les phosphates se précipitent avec les benzoyles de diamines, on fait digérer le précipité avec de l'alcool et le liquide filtré est concentré puis versé dans 30 fois son poids d'eau. Les benzoylediamines cristallisent en aiguilles par le repos. On dissout ces cristaux dans l'alcool puis on verse cette solution dans 20 fois son poids d'éther qui garde en solution la cadavérine tandis qu'une autre base se précipite ; 3° La synthèse de cet alcaloïde a été faite en faisant agir l'hydrogène naissant sur le cyanure de triméthylène $\text{CAz}(\text{CH}^3)^3\text{CAz} + 4\text{H}^2 = \text{C}^5\text{H}^{14}\text{Az}^2$.

Propriétés. — C'est un liquide épais, sirupeux, transparent, dont l'odeur rappelle celle de la conine, absorbant l'acide carbonique de l'air pour donner un carbonate cristallisé. Elle bout entre 120 et 150° et sa densité est 0,9174. Elle est soluble dans l'eau et l'alcool, moins soluble dans l'éther.

Elle donne avec les acides chlorhydrique et sulfurique des sels cristallisés en aiguilles, solubles dans l'eau et l'alcool ordinaire et l'éther alcoolisé, mais insolubles dans l'alcool absolu et l'éther pur. Ce chlorhydrate se décompose à chaud en ammoniaque, acide chlorhydrique et pipéridine.

Le chlorate de potasse donne dans les solutions de cadavérine un précipité jaune orangé soluble à chaud.

Avec le chlorure d'or on obtient un sel cristallisé en aiguilles brillantes ou en cubes déliquescents. On obtient également des précipités avec le chlorure mercurique, l'acide picrique.

Elle donne la réaction Brouardel-Boutmy.

Chauffée avec la potasse alcoolique et le chloroforme elle ne donne pas de carbylamine.

Traitée par l'iodure de méthyle en présence de l'alcool méthylique elle donne un iodhydrate de diméthylcadavérine.

Propriétés physiologiques. — Elle est peu toxique quand elle est pure, mais injectée sous la peau elle produit la narcose des tissus et amène la formation de pus en l'absence de microbes.

Putrescine $C^4 H^{12} Az^2$.

Cette base découverte par Brieger et trouvée par Boecklich dans la saumure de hareng accompagne toujours la cadavérine, elle est surtout abondante du 4^e jour de la putréfaction au 20^e jour.

Préparation. — Elle se prépare par la méthode de Brieger et la seule difficulté de l'opération est sa séparation d'avec la cadavérine, car leurs combinaisons mercuriques, platiniques sont également solubles.

On peut les séparer soit en utilisant les différences de solubilité du chloraurate de putrescine, peu soluble, tandis que celui de cadavérine est très soluble dans l'eau; soit encore en traitant les chlorhydrates des deux bases par l'alcool à 96° bouillant qui les dissout mais qui, par refroidissement, abandonne les aiguilles de chlorhydrate de putrescine.

Propriétés physiques. — Liquide limpide, mobile, d'odeur spermatique, rappelant celle des bases pyridiques, bouillant à 133° et difficilement entraîné par les vapeurs d'eau. Elle absorbe assez rapidement l'acide carbonique de l'air en donnant un carbonate de putrescine cristallisé.

Propriétés chimiques. — Elle présente toutes les réactions des alcaloïdes : ainsi elle précipite en blanc par l'acide phosphotungstique, mais le précipité est soluble dans un excès de réactif, en jaune par l'acide phosphomolybdique ; l'iodure double de mercure et de potassium donne un précipité oléagineux devenant cristallin, il en est de même des iodures doubles de bismuth et de potassium, de cadmium et potassium ; l'acide picrique et le tannin donnent des précipités blancs sales. Elle ne donne pas la réaction Brouadel-Boutmy.

Elle forme avec les acides des sels cristallisés : un chlorhydrate non hygroscopique insoluble, il en est de même du chloraurate.

Le chlorhydrate de putrescine chauffé avec de l'azotate de potasse donne une huile soluble dans l'eau d'où l'éther l'extrait, cette solution étherée donne avec le phénol et l'acide sulfurique la réaction des dérivés nitrosés et Brieger admet pour sa formule



Il en résulte que cette base est une diamine secondaire probablement l'éthyldiméthyldiamine.

Elle n'est pas toxique quand elle est pure.

1. Ce serait donc un éthylenediméthyldiamine.

Saprine.

Dans les conditions où il avait rencontré la putrescine, Brieger isola une quatrième diamine dont la composition centésimale est identique à celle de la cadavérine, mais qui s'en distingue par un certain nombre de propriétés.

Préparation. — Presque toujours mélangée avec la putrescine, on peut la séparer de cette base en décomposant le précipité mercurique des deux bases par l'hydrogène sulfuré. On filtre, puis on évapore, on reprend le résidu par l'alcool qui dissout le chlorhydrate de cadavérine et laisse intact le chlorhydrate de putrescine.

On concentre la liqueur, on précipite par le chlorure de platine, on dissout le chloroplatinate dans l'alcool, on concentre, et tandis que le chloroplatinate de cadavérine se dépose d'abord, le chlorhydrate de saprine ne se dépose que vers la fin de l'opération.

Propriétés. — Nous n'indiquerons ici que celles qui permettent de la distinguer de la cadavérine, les autres propriétés leur étant communes.

Le chloroplatine de platine est plus soluble dans l'eau et dans l'alcool que celui de cadavérine, comme nous l'avons constaté dans la séparation de ces deux bases.

Le premier cristallise en aiguilles soyeuses groupées parallèlement, tandis que le second se présente sous la forme rhomboédrique.

Le chlorhydrate de cadavérine se liquéfie à l'air, ce qui n'est pas le cas du chlorhydrate de saprine. Le chloraurate de cadavérine cristallise en aiguilles solubles tandis que la

saprine n'est pas précipitée par le chlorure d'or. Elles donnent la réaction Brouardel-Boutmy, mais la saprine la donne plus énergiquement, tandis que le chlorhydrate de cadavérine donne une coloration rouge brun avec l'acide sulfurique et le bichromate de potasse, la saprine ne la donne pas.

La saprine est entraînée par la vapeur d'eau, n'est pas décomposée par la potasse, elle donne un précipité amorphe avec l'iodure double de potassium et de bismuth.

Elle est également peu toxique.

Mydaléine.

Isolée par Brieger dans les eaux mères d'où il avait extrait les quatre ptomaines précédentes, elle ne se développe qu'au 7^e jour de la putréfaction et devient surtout abondante vers le 21^e jour.

Préparation. — Le platinate de mydaléine reste dans les eaux mères dont on a extrait la saprine et se dépose sous forme de fines aiguilles par une concentration extrême des liqueurs. On le purifie par des cristallisations répétées dans l'eau tiède.

Propriétés. — Brieger ne l'ayant obtenue qu'en très petite quantité, ne put la caractériser chimiquement ni surtout en établir la formule rationnelle : il la considéra cependant comme une diamine à 4 ou 5 atomes de carbone.

Elle donne avec le bichlorure de mercure un précipité qui n'est complètement insoluble que dans l'alcool absolu. Son chlorhydrate difficilement cristallisable précipite par le chlorure de platine, l'acide phosphotungstique et phosphomolybdique et donne des précipités huileux avec le chlorure d'or, les iodures doubles, et l'acide picrique.

Il donne très nettement la réaction Brouardel-Boutmy.

Propriétés physiologiques. — Elles ont été très bien étudiées par Brieger et ce sont elles qui, à défaut de caractères physiques et chimiques suffisants, permettent de caractériser la mydaléine.

C'est une base très toxique, amenant la sécrétion salivaire, nasale et lacrymale, la dilatation des pupilles devenant insensible à la lumière, l'injection des muqueuses, une élévation de température de 1 à 2°, la respiration s'accélère, puis la somnolence et la mort survient : elle est précédée de la parésie des membres. Le cœur s'arrête en diastole.

Les diamines que nous venons de passer en revue sont celles qui caractérisent la putréfaction des viandes jusqu'au 21^e jour, mais après cette époque, elles finissent par se détruire à leur tour et par être remplacées par la triméthylamine comme nous l'avons vu précédemment et par des bases qui n'ont pu être étudiées : telle une base distillant vers 285° du mélange riche en carbures qui constitue le résidu des opérations précédentes ; cette base donne un chlorhydrate cristallisé en aiguilles, très soluble, fournissant des précipités huileux avec le chlorure de platine et donnant très nettement la réaction Brouardel-Boutmy.

On trouve même dans les eaux mères de cette dernière base des produits alcaloïdes probablement de la même famille, mais qui n'ont pas été étudiés ni séparés.

PTOMAÏNES OXYGÉNÉES

Névrine ou neurine, $C^5 H^{13} Az O$, et choline $C^5 H^{15} Az O^2$.

Historique. — Ces deux bases, qui ont été longtemps confondues et que certains auteurs se refusent encore à séparer, présentent entre elles de telles affinités que nous les étudierons simultanément en indiquant, quand il y aura lieu, les caractères qui les différencient.

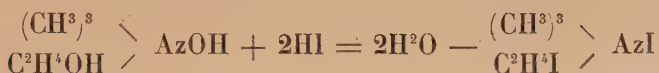
Strecker, en 1849, extrait de la bile de porc une base qu'il envisagea comme oxyéthyltriméthylamine et à laquelle il attribua la formule $C^5 H^{15} Az O^2$; Wurtz vérifia cette constitution en faisant la synthèse de la choline avec l'oxyde d'éthylène, l'eau et la triméthylamine, ce qui l'amenait à admettre comme formule de constitution pour la choline :

$$\begin{array}{c} (CH^3)^3 \searrow \\ C^2 H^4 OH \nearrow \end{array} Az OH, \text{ hydrate de triméthylhydroxyléthylène am-} \\ \text{monium.}$$

Liebreich, en 1865, avait isolé, de son côté, en traitant le protagon par l'eau de baryte, une base dont le chloroplatinate avait pour formule $(C^5 H^{13} Az HCl)^2 Pt Cl^4$, formule que Brieger, en 1866, transforma par des analyses plus exactes en $(C^5 H^{14} Az OCl)^2 Pt Cl^4$, correspondant à la base $C^5 H^{12} Az OH =$

$$\begin{array}{c} (CH^3)^3 \searrow \\ C^2 H^3 \nearrow \end{array} Az OH, \text{ hydrate de triméthyléthyl-} \\ \text{ammonium ou neurine.}$$

Il est d'ailleurs facilité de transformer la choline en neurine par les réactions suivantes :



Cet iodure, décomposé par l'oxyde d'argent, donne la névrine



La même transformation s'opère en chauffant cinq ou six heures le chlorhydrate ou le chloroplatinate de choline avec HCl^1 .

Du reste, Liebreich admit que les deux bases se formaient successivement dans la putréfaction des matières albuminoïdes et par dédoublement de la lécithine.

Quoi qu'il en soit, ces deux bases ont été retirées par Brieger dans les cadavres humains, par Boeklish de la saumure des harengs, par Griess et Haroni du houblon, etc.

Brieger admit que dans la putréfaction la lécithine en se dédoublant produit de la choline qui, à son tour, donne de la névrine dont le dédoublement produirait les autres bases animales, ce qui n'a pu être prouvé dans les expériences de laboratoire.

Propriétés. — Ces deux bases sont des liquides sirupeux, solubles dans l'eau, très alcalins et susceptibles de donner des sels bien cristallisés.

Soumise à l'action de la chaleur, la choline se dédouble en glycol et tryméthylamine :



L'acide nitrique concentré transforme la choline en muscarine.

En résumé, la névrine serait de la choline moins une molécule d'eau. Résumons ici dans un tableau les propriétés des deux bases qui ne donnent ni l'une ni l'autre la réaction Brouardel Boutmy :

	CHOLURE.	NÉVRINE.
Acide phosphomolybdique.	{ Précipité blanc soluble: Dans un excès de réactif.	{ Précipité blanc. Insoluble.
Acide phosphotungstique.	Rien.	—
Acide phosphoantimonique.	Précipité blanc.	—
Iodure de mercure et potassium.	Précipité blanc jaunâtre.	Précipité jaune cristallin.
Iodure de cadmium et potassium.	—	—
Iodure de bismuth et potassium.	Précipité rouge amorphe.	Précipité rouge amorphe.
Iodure de potassium iodé.	{ Précipité. Brun amorphe.	{ Précipité brun. Grumeleux.
Acide iodhydrique.	Précipité blanc volumineux.	Rien.
Acide tannique.	Précipité blanc.	Précipité blanc.
Bichlorure de mercure.	Précipité blanc.	Précipité blanc.

Les seules différences résident donc dans la précipitation par l'acide tannique et la non-précipitation par l'acide phosphotungstique des sels de choline.

Propriétés physiologiques. — La neurine libre et ses sels sont très toxiques, 4 milligrammes suffisent pour tuer un lapin en produisant la paralysie, l'arrêt du cœur en diastole, l'hypersécrétion des glandes, l'accélération puis le ralentissement de la respiration, la contraction de la pupille, des convulsions tétaniques et de la diarrhée.

La choline produit les mêmes effets, mais avec 10 fois moins d'intensité.

L'atropine est le meilleur antidote de ces deux substances.

Muscarine $C^5 H^{13} Az O^2$.

Découverte dans la fausse oronge par Schmiederberg et Koppe en 1870, son existence dans les produits de la putréfac-

tion des viandes a été signalée par M. A. Gautier en 1878 et elle a été isolée de la chair de poisson putréfiée par Brieger dans les eaux mères privées du chloroplatinate d'éthylènediamine. Sa synthèse a été faite par Schmiederberg et Hurnack en oxydant comme nous l'avons vu la choline par l'acide azotique à chaud et en précipitant le liquide résultant par le chlorure de platine.

La choline perd ainsi deux atomes d'hydrogène et donne la muscarine qu'on peut envisager comme une oxynévrine.

Propriétés physiques. — La muscarine est un solide cristallisé très déliquescent, attirant l'acide carbonique de l'air pour former un sel cristallisé. Soluble en toutes proportions dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther et très peu soluble dans le chloroforme.

Propriétés chimiques. — Forme des sels cristallisés avec les acides, elle précipite les sels de fer et de cuivre, elle donne avec l'eau bromée un précipité qui se redissout. Elle précipite par le chlorure de platine et le chlorure d'or en donnant des sels cristallisés.

La formule développée de ce corps :
$$\begin{array}{c} (\text{CH}^3)^3 \\ \text{C}^2 \text{H}^2 \text{OH} \end{array} \rangle \text{Az OH}$$
 montre qu'elle possède un groupement aldéhydique et sera réductrice, aussi donne-t-elle la réaction Brouardel-Boutmy.

Propriétés physiologiques. — C'est un poison énergique qui admet comme antidote l'atropine.

Gadinine $C^7H^{16}AzO^2$.

Découverte par Brieger qui la retira des produits de putréfaction de la morue en précipitant par le chlorure de platine les eaux mères qui avaient déjà fourni la muscarine.

Propriétés. — Elle donne avec l'acide chlorhydrique un sel cristallisé en grosses aiguilles incolores très solubles dans l'eau, insolubles dans l'alcool. Les solutions de ce chlorhydrate sont précipitées par le chlorure de platine en aiguilles jaune d'or, par les acides phosphomolybdique, phosphotungstique et par l'acide picrique.

Elle n'est pas toxique.

L'existence des quatre bases oxygénées dans les produits résultant de la putréfaction de la chair de poisson explique les accidents toxiques signalés après l'ingestion de poissons mal conservés. D'ailleurs Anrep, professeur à Kharkow, étudiant en bloc les produits résultant de cette putréfaction, avait obtenu les principales réactions des ptomaïnes.

Bases $C^7H^{18}Az^2O^6$ et $C^5H^{12}Az^2O^4$.

Ces deux bases ont été découvertes en 1884 par M. le professeur Pouchet, déjà connu par des travaux sur les alcaloïdes putréfactifs qui font le sujet de sa thèse d'agrégation.

Dans une note publiée en mars 1884, il constata l'analogie qui existe entre les ptomaïnes et une nouvelle série de bases découvertes dans les organes du corps sain (leucomaïnes) ou malade (toxines).

Appliquant la méthode suivante à des résidus provenant du

traitement par l'acide sulfurique de débris d'os et de viandes, il obtint ces deux bases : ces résidus étaient réduits en pulpe et traités par de l'alcool, et le mélange additionné d'une quantité suffisante d'acide citrique pour donner une réaction légèrement acide. Le tout était mis en digestion à 50° pendant quelques heures et agité fréquemment. On passe sur une toile et on exprime le résidu solide. On évapore à 40° environ en consistance de sirop, on additionne de 10 à 15 fois son volume d'alcool à 95°. Il se forme un précipité qu'on sépare. On distille pour retirer l'alcool et la liqueur épuisée par le pétrole pour enlever les matières grasses. Elle est ensuite additionnée de bicarbonate de soude, puis épuisée par la benzine, le chloroforme et l'alcool amylique, qui séparent les alcaloïdes en bloc ; on évapore ces solutions et le résidu dialysé ou traité par le tannin et l'hydrate de plomb, puis l'alcool bouillant.

Sur le dialyseur reste un mélange de bases hydropyridiques analogues à celles de MM. Gautier et Étard ; quant aux produits solides, ils donnent deux chloroplatinates assez solubles dans l'eau, cristallisés l'un en aiguilles prismatiques répondant à la formule $(C^7H^{18}Az^2O^6HCl)^2PtCl^4$ presque insoluble dans l'alcool fort, l'autre est sous forme de poudre jaune et répond à la formule $(C^5H^{12}Az^2O^4HCl)^2PtCl^4$ soluble dans l'alcool mais insoluble dans l'éther et dans un mélange d'éther et d'alcool.

En faisant réagir l'acide sulfhydrique sur ces deux chloroplatinates on obtient deux bases cristallisées altérables par l'acide chlorhydrique en excès au contact de l'air.

La première de ces bases $C^5H^{12}Az^2O^4$ se présente sous forme d'aiguilles groupées en pinceaux peu altérables, tandis que l'autre, $C^7H^{18}Az^2O^6$, est en prismes gros brunissant à la lumière et s'altérant à l'air.

Leurs solutions aqueuses précipitent par l'acide phosphomolybdique et le précipité réductible est soluble dans l'ammo-

niaque en donnant une coloration bleue. Elles se comportent comme des oxybétaines.

Ce sont deux bases toxiques abolissant les mouvements réflexes.

Midatoxine $C^6 H^{13} AzO^2$.

Découverte par Brieger dans les produits de putréfaction des cadavres humains et de la viande de cheval. Elle accompagne souvent la cadavérine et la putrescine. Elle donne un chlorhydrate fusible à 193° , précipitable par le chlorure de platine et l'acide phosphomolybdique.

Son pouvoir toxique est peu considérable.

Mydine $C^8 H^{11} AzO$.

Extraites des viscères humains par Brieger, elle est peu stable et se décompose par la chaleur, elle constitue une réaction énergique agissant sur le chlorure d'or et donnant la réaction Brouardel-Boutmy.

Elle précipite par l'addition d'acide picrique et le précipité formé est très stable et fond à 195° .

Elle est également peu toxique.

Méthylgadinine.

Elle a été trouvée par Brieger avec les bases précédentes dans les mêmes conditions et donne les mêmes réactions ; elle ne s'en distingue que par sa plus grande toxicité.

Peptotoxine.

Cette substance a été isolée par Brieger en appliquant sa méthode à 200 grammes de fibrine humide soumise à l'action du suc gastrique à la température du corps.

Propriétés. — La peptotoxine est soluble dans l'eau, l'alcool amylique surtout à chaud, elle est insoluble dans l'éther, la benzine, le chloroforme.

Très stable, elle résiste à l'action de la chaleur.

Elle précipite par les acides phosphomolybdique et phosphotungstique, le tannin, les iodures doubles, les chlorures d'or, de mercure et de platine, l'acide iodhydrique iodé. Elle donne la réaction Brouardel-Boutmy, elle est peu toxique.

La peptotoxine se rapproche beaucoup des peptones : elle présente des différences essentielles d'avec les alcaloïdes, mais nous avons tenu à en parler à cause de l'intérêt qu'elle présente au point de vue de l'origine des alcaloïdes microbiens. Nous avons déjà dit, en effet, que la peptotoxine apparaît au commencement de la putréfaction de la peptone, puis disparaît pour faire place aux bases que nous avons étudiées. Elle nous semble donc être le stade de décomposition par lequel les matières albuminoïdes passent pour être décomposées par les bactéries.

Mytilotoxine $C^6 H^{15} AzO^2$.

Cette substance a été isolée des moules avariées par Brieger.

Propriétés. — Elle est résineuse, soluble dans l'eau, elle donne un chlorhydrate cristallisé fondant à 182° , elle précipite par le chlorure d'or.

C'est une substance toxique qui, avec l'oxycholine $C^5H^{12}AzO^2$ produit les accidents caractéristiques de l'empoisonnement par les moules.

Toutefois les bases que nous venons d'étudier et qui se forment au cours de la putréfaction des matières albuminoïdes sont décomposées à leur tour sous l'influence du processus putréfactif; elles font place à des bases plus simples telles que les méthyl-di et triméthylamines et éthylamines non toxiques et identiques aux bases de même nom préparées par les procédés ordinaires de la Chimie.

PTOMAINES PRODUITES PAR LES MICROBES PATHOGÈNES ET TOXINES

Ces alcaloïdes n'ayant pas souvent été suffisamment caractérisés au point de vue chimique, ni séparés les uns des autres pour être obtenus purs, nous les étudierons non pas individuellement comme nous avons fait pour les précédents, mais nous les rangerons par groupes suivant le microbe qui les produit.

Microbes du choléra.

C'est en 1883 que Koch a découvert dans les selles de cholériques le microbe qui est la cause et l'agent de propagation du choléra ; en 1894, M. Bouchard a retiré des fèces de cholériques de substances alcaloïdiques, dont une cristallisée en longues aiguilles fines qu'il considéra comme le poison cholérique. Il le caractérisa physiologiquement mais ne tenta sur lui aucune expérience chimique.

L'existence de poisons solubles dans les cultures du bacille du choléra fut rendue évidente par les inoculations de cultures filtrées et stérilisées faites par Koch et Cantari ; mais la première communication sur les propriétés chimiques des poisons solubles du bacille cholérique émane de M. Pouchet, professeur à la Faculté de médecine de Paris, qui, dans une note à l'Académie des Sciences, lue dans la séance du 17 novembre 1884, annonça qu'en traitant les déjections cholériques par

épuisement au moyen de chloroforme, elles abandonnaient à ce dissolvant une substance huileuse facilement oxydable et extrêmement toxique et qu'il déclarait être certainement une ptomaïne.

Dans une deuxième communication faite le 26 janvier 1895, il donnait les propriétés de cette ptomaïne et la décrivait comme un liquide primitivement incolore dont l'odeur rappelle celle des bases pyridiques, facilement oxydable à l'air et plus rapidement encore sous l'action de la lumière, elle se colore en rose, puis en brun. Elle a une réaction franchement alcaline au tournesol et donne avec l'acide chlorhydrique un sel qui se décompose si la température s'élève, ou si on l'abandonne dans le vide. Le sel est précipité de ces solutions par les réactifs généraux des alcaloïdes et réduit immédiatement et avec une grande énergie le mélange de ferricyanure de potassium et de perchlorure de fer en produisant du bleu de Prusse (Réaction Brouardel et Boutmy), il réduit également les chlorures d'or et de platine et ne peut, par conséquent, donner avec eux aucune combinaison définie.

Dans le même mémoire M. Pouchet dit éprouver un commencement d'intoxication assez intense en isolant ce corps et en essayant de le cristalliser par évaporation ménagée au bain-marie. Cette intoxication se traduisit par des accidents débutant dix-huit heures après l'inhalation des vapeurs et consistant en un frisson intense, prolongé avec sensation de refroidissement, l'irrégularité du pouls, crampes dans les membres, nausées sans vomissements ni diarrhées, anurie absolue pendant trente heures, diabète sucré passager (3 jours) et embarras gastrique.

Enfin, le 24 août 1895, M. Pouchet annonçait dans une note à la même Académie que dans les analyses du bouillon de culture pure du bacille du choléra il avait constaté la présence

de traces d'un alcaloïde liquide dont l'odeur, l'altérabilité et la toxicité paraissaient identiques à ceux de la substance qu'il avait isolée des déjections des cholériques.

Dans l'intervalle de ces diverses communications M. Berthelot avait lu dans la séance du 12 janvier 1895 une note de M. Villiers, professeur à l'École de pharmacie, ainsi conçue : « J'ai entrepris au mois de novembre dernier de rechercher l'existence d'alcaloïdes dans les organes de deux cholériques du service de M. Hayem : ces organes ayant été étudiés vingt-quatre heures après la mort pour le premier et douze heures après la mort pour le deuxième, ont donné les résultats suivants identiques : ils ont fourni par la méthode de Stass un alcaloïde nettement caractérisé par la réaction alcaline et ses réactions chimiques, cet alcaloïde se trouvant en quantité assez considérable dans l'intestin et dans les reins et en quantité minime dans le foie et le sang du cœur.

M. Villiers le décrit comme un liquide de saveur âcre, d'odeur d'aubépine, nettement alcalin au tournesol et se comportant comme une base énergique qui n'est mise en liberté que par les alcalis caustiques. Elle est précipitée de ces solutions salines, en blanc par l'iodure double de mercure et de potassium, en brun par l'iodure de potassium ioduré (réaction très sensible), en jaune par l'eau bromée et par l'acide picrique, en blanc jaunâtre par le chlorure d'or.

Les solutions concentrées donnent un précipité blanc avec le tannin et le bichlorure de mercure, mais ne donnent rien avec le chlorure de platine.

L'acide sulfurique donne une coloration violette et la réaction Brouardel-Boutmy se produit très nettement.

Le chlorhydrate de cette base est neutre, cristallisé en longues aiguilles fines transparentes et déliquescentes très toxiques pour le lapin.

Vers la même époque (1886) Nicati et Riesch opérant sur des cultures du sang et de différents organes de cholériques, Klebs et Lange avec des cultures pures de vibron avaient obtenu deux toxines convulsivantes fixes.

Le 21 septembre 1885, le docteur Lebon annonçait à l'Académie des sciences qu'il avait éprouvé un commencement d'intoxication dans une pagode indienne et dans des conditions telles qu'il ne pouvait attribuer ces symptômes qu'à des ptomaines volatiles absorbables par les voies respiratoires, produites par le bacille du choléra et analogues aux ptomaines volatiles foudroyantes dont il avait signalé la formation après deux mois de putréfaction des cadavres alors que les ptomaines fixes ont disparu, ptomaines volatiles auxquelles il attribue les intoxications observées dans l'exhumation tardive des cadavres.

En 1887, Brieger appliquant ces méthodes générales aux bouillons de culture du choléra, a isolé six bases : une méthylgadinine très toxique convulsivante de formule $C^2H^7Az^3$, une deuxième toxine convulsivante $C^3H^8Az^2$, une troisième toxine paralysante et produisant l'algidité, le ralentissement du cœur et de la respiration et les selles sanguinolentes, de la choline, de la cadavérine et de putrescine.

Gamaleia, dans deux notes parues dans les comptes rendus de l'Académie des sciences en août 1888, dit avoir trouvé dans les cultures de bacilles du choléra deux poisons : un poison diastasique altérable par la chaleur et un poison alcaloïdique inaltérable produisant l'hypothermie et l'inflammation locale.

Winter et Lesage, en 1889, ont trouvé une substance oléagineuse qui produirait la diarrhée.

Bacille de Nicolaïer ou du Tétanos.

Brieger en 1886 a tenté le premier d'isoler des cultures de bacille de Nicolaïer les produits solubles auxquels ces cultures filtrées doivent leur virulence constatée antérieurement par Nicolaïer et Rosenbach; il en a isolé plusieurs alcaloïdes, savoir :

La tétanine $C^{13}H^{30}Az^2O^4$ obtenue en traitant par sa méthode générale les cultures du bacille dans le bouillon. Cette base donne avec l'acide chlorhydrique un sel très déliquescent dont les solutions sont précipitées par le bichlorure de platine et de l'acide phosphomolybdique en donnant des produits cristallisés. Elle produit lentement la réaction Brouardel-Boutmy et est douée d'un grand pouvoir toxique dont les effets sont immédiats.

La tétanotoxine $C^5H^{11}Az$ obtenue en précipitant les liqueurs résultant de la distillation des cultures alcalines du même bacille par le chlorure d'or et le bi-chlorure de platine. Cette base volatile est douée d'une odeur désagréable; elle bout à 100° . Elle est moins toxique que la précédente et ses effets ne sont pas immédiats.

La spasmotoxine, dont l'analyse n'a pas été faite, fond à 120° et donne un chlorhydrate cristallisé très toxique.

En 1890, Faber conclut d'expériences faites sur des cultures pures qu'outre les alcaloïdes de Brieger il existait dans ces cultures une diastase toxique détruite par le chauffage à 65° ou par l'addition d'alcool.

Quelques années plus tard Kitasato et Weyl isolèrent de cultures pures la tétanine et des traces de tétanotoxine.

Tizzoni et Cattani constatèrent en 1890 que le bacille du tétanos produit son poison dans les cultures pures sur gélatine

et non dans celles qui sont faites dans le bouillon, et-ils confirmèrent également l'hypothèse que ce poison était de nature diastasique.

Dans une deuxième série de recherches Brieger et Froenkel isolèrent des cultures précipitées par l'alcool absolu une toxalbumine.

Vaillard et Vincent, en 1891, confirmèrent les hypothèses sur la nature diastasique du poison, sa précipitation par l'alcool absolu et son altération par la lumière.

La conclusion des expériences physiologiques tentées par ces différents bactériologistes était que le principe tétanisant contenu dans les cultures pures du bacille de Nicolaïer est une substance soluble de nature albuminoïde, se rapprochant des diastases par plusieurs caractères chimiques, mais agissant sur l'organisme comme un toxique dont l'action serait comparable à celle de la strychnine.

Déjà Tizzoni et Cattani, Vaillard et Vincent avaient signalé dans les cultures filtrées à côté de la toxine pathogène un véritable ferment digestif lorsque MM. Courmont et Doyon, dans un travail communiqué à la Société de biologie, le 11 mars 1893, et à l'Académie des sciences le 13 mars, donnèrent les résultats d'expériences très concluantes auxquelles nous avons déjà fait allusion.

Dans ce travail, ces observateurs affirmaient que les cultures filtrées du bacille de Nicolaïer ne contiennent pas d'alkaloïde tétanisant comparable à la strychnine, mais simplement un ferment soluble capable de fabriquer cette substance aux dépens de l'organisme récepteur.

Pour eux, la soi-disant toxine, c'est-à-dire le poison tétanisant extrait des cultures, est pathogène par son action fermentative et non par ses propriétés chimiques, et il existe toute une phase chimique intermédiaire entre l'absorption des produits

microbiens et l'apparition des symptômes morbides, et si une fraction d'une goutte d'une culture filtrée suffit pour tétaniser un cobaye, c'est non pas parce qu'elle contient une quantité suffisante de toxine, mais parce qu'elle renferme le ferment susceptible d'engendrer en quantité indéfinie cette toxine aux dépens de l'organisme du cobaye.

Le tétanos devient ainsi le résultat d'une auto-intoxication, à la suite d'une fermentation spéciale de certains tissus causée par un ferment soluble élaboré par le bacille de Nicolaïer.

La phase d'incubation est nécessaire, même avec des doses énormes de culture, et en hiver la grenouille reste réfractaire à ces inoculations.

Courmont et Doyon firent également l'expérience suivante : ils inoculèrent à un chien une certaine dose de culture, après la période d'incubation variable dans sa durée de seize à vingt heures, l'animal fut pris d'accès tétaniques; ils prélevèrent alors une certaine quantité de son sang pour le transfuser à un autre chien qui présenta un accès de tétanos *immédiat*, bientôt suivi d'un calme pouvant faire croire à la guérison et coïncidant avec l'élimination totale des toxines contenues dans le sang injecté, puis bientôt une nouvelle attaque se déclare après la période d'incubation, et l'animal meurt intoxiqué par la toxine produite en second lieu aux dépens de son organisme.

C'est une toxine dont les effets sont identiques à ceux de la strychnine qui a été isolée des muscles tétanisés par Brieger (dans le bras d'un amputé) et par Courmont et Doyon qui l'ont trouvée en moindre quantité dans le sang qui donne le tétanos à la grenouille même en hiver. Elle résiste à l'ébullition prolongée tandis que les produits solubles des cultures sont rendus inactifs à 65°.

De cette série d'expériences, Courmont et Doyon tirèrent les conclusions suivantes :

1° Le bacille de Nacolaier engendre le tétanos par l'intermédiaire d'un ferment soluble qu'il fabrique.

2° Ce ferment, qui n'est pas toxique par lui-même, élabore aux dépens de l'organisme une substance directement tétanisante comparable par ses effets à la strychnine.

3° Cette dernière substance se trouve en abondance dans les muscles tétanisés, elle existe aussi dans le sang et quelquefois dans les urines.

4° Elle résiste à une ébullition prolongée tandis que les productions bacillaires deviennent inactives après un chauffage à 65°.

5° Elle exige pour se former des conditions favorables de température.

6° L'immunité naturelle ou acquise et l'immunisation contre le tétanos peuvent être considérées comme les résultats des causes qui empêchent, ralentissent ou arrêtent la susdite fermentation.

La substance tétanisante à laquelle MM. Gourmont et Doyon font allusion est probablement la tétatine, que Brieger avait retirée d'un bras d'un amputé mort du tétanos; c'est elle seule qui nous intéresse au point de vue des alcaloïdes; mais nous avons cru utile d'insister longuement sur la communication de MM. Courmont et Doyon à cause de l'intérêt qu'elle présente en donnant l'explication du phénomène de l'immunisation et peut-être aussi de la sérothérapie.

Bacille de Löffler ou de la diphtérie.

L'existence de substances solubles pathogènes sécrétées par le bacille de Löffler a dû être soupçonnée par Löffler lui-même, car il lui aurait été difficile sans cette hypothèse de comprendre le mode d'infection dans la diphtérie : le microbe reste en effet

cantonné là où il est entré dans l'organisme, c'est-à-dire dans la muqueuse pharyngée, s'il s'agit de la diphtérie pharyngée ; à la surface d'une érosion dermique s'il s'agit de la diphtérie cutanée, ou sur la paupière ou l'œil dans le cas d'une ophthalmie diphtérique ; cependant, dans ces divers cas, on observe une série d'accidents qui ne peuvent s'expliquer que par la dissémination d'une substance toxique extrêmement énergique dans tout l'organisme. Le problème de la découverte de cette substance fut résolu par Roux et Yersin, qui, dès 1888, observèrent qu'en injectant des cultures filtrées de bacille de Löffler à des animaux, on obtenait des accidents toxiques de deux sortes. Avec de grandes quantités de culture, la mort était rapide, tandis qu'avec de très petites quantités elle était précédée d'accidents paralytiques tardifs analogues à ceux qu'on observe dans la diphtérie de l'homme : ces deux manières différentes d'agir nous font pressentir l'existence de deux poisons différents, l'un à effets immédiats et de nature alcaloïdique ; l'autre, ferment soluble à effets éloignés.

MM. Roux et Yersin ne virent là qu'un seul poison soluble dans l'eau d'où l'alcool le précipite et détruit par l'ébullition à 100° pendant 10 minutes ; ils en firent une diastase.

Brieger et Frankel, cultivant le bacille de la diphtérie dans le bouillon et filtrant leur bouillon de culture sur le filtre Chamberland, y trouvèrent après filtration une substance albuminoïde précipitée par les sels neutres en excès tels que les sulfates de soude, d'ammoniaque, précipitée par l'alcool absolu de ses solutions aqueuses ; cette substance obtenue pure par des précipitations successives au moyen de l'alcool leur donne à la fois les réactions des alcaloïdes et des peptones, précipitant de ses solutions aqueuses par l'acide phosphomolybdique, les iodures doubles de potassium et de bismuth, de mercure et de potassium, les chlorures d'or et de platine, l'acide picrique,

le nitrate d'argent, le bichlorure de mercure, l'acide acétique et le ferrocyanure de potassium, donnant la réaction du biuret. Le produit ainsi obtenu, tout en étant toxique, l'était à un degré moindre que la toxine de MM. Roux et Yersin.

Mais Brieger et Frankel avaient négligé une précaution indispensable, ils oubliaient que le bouillon de culture contenait primitivement des substances albuminoïdes et que le poison qu'ils attribuaient au bacille de Löffler pouvait bien n'être que ces matières albuminoïdes plus ou moins modifiées ; c'est ce que vinrent prouver Wassermann et Proskauer, qui isolèrent d'une part une albumine jaune non toxique, mais provenant du bouillon, et d'autre part une substance blanche toxique, mais faiblement et provenant soit de la sécrétion bacillaire, soit des modifications du milieu albuminoïde sous l'influence de la vie du microbe. L'incertitude persistait quand même et c'est M. Guinochet, pharmacien de l'Hôpital de la Charité, qui, dans un mémoire auquel nous avons déjà fait allusion, éclaira définitivement cette question en 1891.

M. Guinochet prit de l'urine et s'assura qu'elle ne contenait aucune trace d'albumine et de peptone, il l'ensemença ensuite avec le bacille de Loeffler, puis, après quelque temps d'exposition à une température convenable, il filtra au filtre Chamberland et inocula le liquide à des animaux : il obtint les mêmes résultats qu'avec les cultures dans les bouillons, mais en employant des doses trois fois plus fortes.

Il en conclut que la toxine bactérienne de la diphtérie ne dérive pas nécessairement de matières albuminoïdes ou tout au moins qu'elle peut être élaborée en l'absence de ces matières.

M. Guinochet ne put déceler de matières albuminoïdes dans ses cultures, mais ne conclut pas à leur absence et se retrancha derrière la faible quantité qu'elles peuvent renfermer et le défaut de sensibilité des réactifs.

Nous appliquerons à la diphtérie ce que nous avons dit au sujet du mode de production des alcaloïdes microbiens en général et nous expliquerons les divergences d'opinion et de résultats que nous venons de constater en disant que le bacille de Löffler en l'absence de toute matière albuminoïde secrète aux dépens de sa propre substance une toxine diastasique dont l'action physiologique ne se manifeste qu'après une incubation et une fermentation assurant une transformation de matières albuminoïdes ou une sécrétion alcaloïdique de l'organisme.

La première substance est la toxine de Roux et de Yersin.

La deuxième substance est le poison isolé par Brieger, Franckel, Wasserman. Elle a été retirée des urines des malades atteints de diphtérie par Griffiths en 1891.

Griffiths la décrit comme une substance blanche cristallisée, donnant des sels cristallisés avec l'acide chlorhydrique, le chlorure d'or et précipitant de ses solutions, en jaune par le tannin, en blanc par l'acide phosphomolybdique, en jaune par l'acide picrique et en brun par l'iodure de potassium et de bismuth; elle répond à la formule $C^{14}H^{17}Az^2O^6$.

Cette étude encore incomplète nous permet d'exposer le principe de la sérothérapie de la diphtérie : c'est la substance diastasique atténuée par l'addition d'iode qui est injectée au cheval, et il est probable que cette diastase atténuée produit au contact des matières albuminoïdes qu'elle rencontre chez le cheval, une véritable fermentation déterminant dans l'organisme du cheval les productions peut-être de ptomaïnes ou de toxalbumines qui constituent l'antitoxine du sérum de Roux.

Nous avons commencé récemment des recherches dans ce sens, mais nous n'avons encore rien obtenu de certain.

L'étude de ces antitoxines, si ce sont des alcaloïdes, viendra encore compliquer la question des alcaloïdes, d'origine microbienne déjà si obscure.

Bacille d'Eberth ou de la fièvre typhoïde.

L'étude de la pathogénie de la fièvre typhoïde a donné lieu à beaucoup de polémiques et l'accord est loin d'être fait entre les partisans des diverses théories : c'est ainsi que Peter et son école admettaient l'autotypisation, c'est-à-dire l'infection de l'individu par l'accumulation, sous l'influence d'un surmenage quelconque, de substances toxiques produites par l'organisme à l'état normal, mais en quantité trop considérable pour être éliminées; ces substances étaient d'ailleurs à l'ordre du jour à cette époque, grâce aux travaux d'Armand Gautier sur les leucomaines.

La découverte d'un microbe agent pathogène de la fièvre typhoïde considéré comme le bacille coli commune par les uns et comme un bacille spécifique par les autres, engagea les chimistes à étudier ses toxines.

Brieger en 1885 isola à plusieurs reprises des vieilles cultures de bacille typhique le chlorhydrate très déliquescent d'une base très toxique et dont la toxicité se manifestait chez les cobayes par l'augmentation de la salivation, la fréquence des mouvements respiratoires, l'impossibilité de contracter les muscles des extrémités et du tronc sans qu'il y ait de paralysie au sens vrai du mot; la diminution des battements du cœur, des évacuations diarrhéiformes et la mort dans le délai de 24 à 48 heures.

Cette base était obtenue par précipitation des cultures avec le bichlorure de mercure. Le chlorhydrate se présentant sous la forme d'une poudre blanche soluble dans l'eau précipitant par le chlorure d'or mais non par le chlorure de platine, donnant un précipité blanc avec l'acide phosphomolybdique, blanc jaunâtre avec l'iodure double de potassium et de mercure,

brun rouge avec l'iodure double de bismuth et potassium; blanc jaunâtre avec le tannin et brun avec l'iodure de potassium ioduré.

L'analyse du sel d'or donna 43 % d'or, 16 de carbone et 3, 6 d'hydrogène. Brieger appela cette substance typhotoxine et la considéra comme une triamine.

Arthur Luft en 1889 isola des urines de typhique un alcaloïde cristallisé et présentant les réactions de la typhotoxine de Brieger et précipitant en jaune par l'acide picrique.

Garré et Freundereich en 1891, constatèrent que l'urine des typhiques contient d'autres substances douées de propriétés vaccinales que Brieger et Frankel essayèrent d'isoler par précipitation avec l'alcool, le sulfate d'ammoniaque et la dialyse, mais sans y réussir.

Bacille de la tuberculose.

La présence de substances toxiques dans le corps des bacilles de la tuberculose avait été mise en évidence au moyen d'expériences physiologiques par Prudden et Hodenpyl, par Strauss et Gameleia, et dans les cultures de bacille par Maffucci; Arloing, Rodet et Courmont dans deux communications faites à l'Académie des sciences les 7 mai et 11 juin 1888, avaient supposé que le bacille de la tuberculose secrète un poison primitif diastasique qui agit sur les tissus tuberculeux pour former un poison alcaloïde.

Cet alcaloïde a été isolé du corps des bacilles par Hammerschlag et de ses cultures par Zuelzer.

Hammerschlag, dans une note publiée le 1^{er} janvier 1891 dans le « Centralblatt Fur Bacteriologie ou Parasitenkunde, » annonce ainsi le résultat de ses recherches : les substances

actives contenues dans les bacilles de la tuberculose peuvent être extraites par l'alcool et l'éther qui les dissolvent et ces bacilles en contiennent en moyenne de 20 à 27/100. Ces extraits éthéroalcooliques contiennent des graisses, des lécithines et un poison qui détermine chez le lapin et le cobaye des crampes. Le poison précipité extrait par la méthode de Brieger a présenté les réactions des ptomaines.

Zuelzer dans le « Berliner Klinische Wochens, 26 janvier 1891 » décrit le chlorhydrate d'un alcaloïde qu'il a retiré par la méthode de Brieger des cultures de bacilles de la tuberculose : cette ptomaine est convulsivante, accélère la respiration et élève la température du corps de deux degrés environ à la dose de un centigramme.

On sait que Koch en faisant macérer des bacilles de la tuberculose dans la glycérine et en précipitant cette macération par l'alcool a obtenu une solution glycinée de substances solubles du bacille de la tuberculose qu'il avait présentée sous le nom de Lymphé de Koch comme une substance destinée à guérir la tuberculose ; cette substance a été l'objet d'une étude chimique de la part de Jolles, qui a publié ses résultats dans le « Inter Klinische Rundschau, » il conclut à l'absence d'alcaloïdes dans ce produit.

L'étude des travaux de Lebon sur les ptomaines volatiles des cadavres et des malades atteints du choléra nous avait engagé à rechercher des ptomaines volatiles dans les produits de l'expiration des tuberculeux, nous avons dans ce but fait barbotter dans de l'eau légèrement acidulée l'air provenant de la bouche de tuberculeux, la salive et les bacilles étaient arrêtés par une légère couche d'ouate ; le liquide ainsi obtenu est très toxique et son action toxique se manifeste par la stupeur et l'abattement suivi de mort, tandis que le liquide obtenu dans les mêmes conditions chez l'homme sain est toxique également, mais à dose

beaucoup plus considérable, et son pouvoir toxique se manifeste par l'excitation générale.

Le premier liquide traité par l'éther après neutralisation et la solution éthérée agitée avec un petit volume d'eau acidulée avec l'acide chlorhydrique nous a donné une liqueur précipitant en blanc par le bichlorure de mercure, en jaune par l'acide phosphotungstique, mais les précipités obtenus étaient trop faibles pour être recueillis et soumis à l'analyse élémentaire.

ALCALOÏDES FOURNIS PAR DIVERS MICROBES

ou

PRODUITS AU COURS DE DIVERSES AFFECTIONS

Broncho-Pneumonie.

Dans une communication à l'Académie des sciences lue dans la séance du 20 avril 1895, M. Villiers annonçait qu'il avait retiré par la méthode de Stas des organes de deux enfants morts de broncho-pneumonie consécutive à la rougeole, un alcaloïde liquide volatil et possédant une odeur piquante, sternutatoire, une saveur peu marquée, mais une goutte de sa solution placée sur la langue détermine une sensation de cuisson et un picotement prolongé. Cette base ne réagit pas sur la teinture de tournesol, elle est mise en liberté par les bicarbonates alcalins et l'éther peut alors l'enlever de ses solutions aqueuses.

Son chlorhydrate cristallise nettement en prismes blancs opaques, non déliquescents. Elle se rencontre surtout dans le poumon, le foie et les reins.

Dans une deuxième note lue le 11 mai 1885, M. Villiers constatait la présence des alcaloïdes microbiens dans les urines de personnes atteintes de rougeole, diphtérie, pneumonie, phthisie et d'un malade atteint d'un abcès à la tête.

Fièvre puerpérale.

Bourget, dans une thèse soutenue devant la Faculté de Médecine de Genève, en 1887, déclare que :

1° L'urine des malades atteintes de fièvre puerpérale, affection causée, comme on le sait, par le streptocoque, contient des bases très toxiques dont la production atteint son maximum pendant la période aiguë de la maladie et diminue avec les phénomènes morbides.

2° Les bases déterminent chez les animaux les mêmes troubles que certaines ptomaïnes.

3° Les différents organes d'une malade morte de fièvre puerpérale contiennent des principes toxiques semblables par leurs effets physiologiques aux bases toxiques de l'urine.

4° Les produits extractifs présentent toutes les réactions générales des alcaloïdes végétaux et des ptomaïnes.

5° Ils peuvent, dans une expertise médico-légale, en imposer pour un alcaloïde végétal ou tout au moins gêner les réactions spéciales de ces derniers.

Dans une note à l'Académie des sciences en 1892, Griffiths, appliquant la méthode dont nous avons parlé ultérieurement, isole la substance dont parle Bourget et la décrit comme une substance cristalline blanche, soluble dans l'eau et donnant une réaction alcaline et dont la composition centésimale répond à la formule $C^{22} H^{29} Az O^2$, elle donne un chlorhydrate et un chloraurate cristallisés et cette solution est précipitée en rouge par l'acide tannique ; en jaune par l'acide picrique ; en blanc brunâtre par l'acide phosphomolybdique.

Elle est très toxique.

Charbon et Morve.

Nous avons vu que c'est l'étude du bacille anthracis, agent virulent du charbon, qui suggéra à Toussaint l'idée d'une action chimique des microbes. L'étude des substances chimiques secrétées par le bacille anthracis fut tentée par plusieurs savants, mais ce fut seulement en 1886 que Hoffa cultivant le bacille du charbon sur la viande ou dans le bouillon, obtint une ptomaïne peu toxique qu'il appela anthracine.

L'étude des substances solubles des cultures de la bactérie charbonneuse fut reprise par Martin, qui publia les résultats de ses expériences le 22 mai 1890 dans le *Proceedings of the Royal Society of London*. Et parmi ces produits de nature diverse se trouvait un alcaloïde entièrement soluble dans l'alcool éthylique et amylique dans l'eau, mais insoluble dans la benzine, le chloroforme et l'éther.

Cet alcaloïde en se dissolvant dans l'eau lui communique une réaction fortement alcaline, aussi s'unit-il très facilement aux acides pour donner des sels bien cristallisés, desquels il peut être isolé sans difficulté. Il peut être caractérisé par les réactifs habituels des ptomaïnes, sauf par l'iodure double de mercure et de potassium qui ne le précipite pas. Doué d'une toxicité faible, il perd en grande partie cette toxicité sous l'influence de l'air.

L'étude chimique du microbe de la morve a conduit à la découverte de la malléïne, extrait glycéринé analogue à la tuberculine dont nous avons déjà parlé, et des cultures du bacille de la morve on a isolé une ptomaïne répondant à la formule $C^{13}H^{10}Az^2O^6$; l'histoire et l'étude chimique de cette ptomaïne ne présente rien d'intéressant, car ce n'est pas à elle, mais à une

toxine diastasique qu'il faut rapporter les propriétés physiologiques de la malléine si précieuse pour le diagnostic précoce de la morve latente.

Scarlatine.

Luff, appliquant la méthode de Griffiths aux urines d'un malade atteint de la scarlatine, isola, en 1889, un alcaloïde blanc de structure semi-cristalline, donnant un précipité jaune pâle avec l'acide phosphomolybdique et l'iodure double de mercure et de potassium et un précipité jaune avec l'acide picrique, mais ne précipitant pas par le tannin.

Griffiths, en 1891, obtint de son côté cette base et complète ainsi sa description : cette base, faiblement alcaline, soluble dans l'eau, forme un chlorhydrate et un chloraurate cristallisé, donne un précipité blanc avec l'acide phosphomolybdique et sa composition lui assigne la formule $C^5H^{12}AzO^4$.

Oreillons.

Griffiths, en 1891, dit avoir isolé des urines d'un malade atteint d'oreillons, une ptomaïne cristallisée en aiguilles prismatiques, très toxique et répondant à la formule $C^6H^{13}Az^3O^4$. Il ajoute que cette base se transforme en créatine, puis en méthylguanidine.

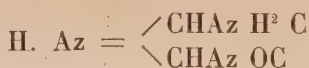
Érysipèle.

La ptomaïne, extraite en 1892, des urines des érysipélateux par Griffiths, est une substance blanche cristallisant en lamelles orthorombiques solubles dans l'eau et à réaction faiblement alcaline.

Ses solutions salines donnent un précipité floconneux avec le bichlorure de mercure, grenu avec le chlorure de zinc, ce précipité se dissout à chaud en se décomposant. Le réactif de Nessler donne un précipité vert, l'acide picrique un précipité jaune légèrement soluble, il en est de même du chlorure d'or. Les acides phosphomolybdique, phosphotungstique et tannique précipitent également cette base érysipeline répondant à la formule $C^{11}H^{13}AzO^3$. Elle est toxique (*Bulletin de la Société chimique*, 1892).

Rougeole.

Décélée par M. Villiers, isolée par Griffiths en 1892, cette ptomaïne qui répond à la formule de la glycocamidine



est cristallisée en petites lames blanches solubles dans l'eau à réaction alcaline. Les solutions sont précipitées en aiguilles prismatiques par le bichlorure de platine et le bichlorure de mercure et en blanc par les acides phosphomolybdique, phosphotungstique et picrique.

Elle est très toxique.

Coqueluche.

M. Afanassief a trouvé dans les crachats des coquelucheux un bacille cultivant sur la gélatine et les pommes de terre et qui produit dans ces cultures la ptomaïne que Griffiths avait isolée en 1892 des urines des mêmes malades. Cette ptomaïne est blanche, cristalline, soluble dans l'eau, donne un chlorau-

rate et un chlorhydrate cristallisés, un précipité blanc par l'acide phosphomolybdique, jaune avec l'acide picrique, marron avec l'acide tannique, et sa formule établie par l'analyse est $C^5 H^{19} Az O^2$.

Eczéma.

Griffiths a isolé des urines des eczémateux en 1893 une substance qu'il a appelée eczémine, à laquelle il a assigné pour formule $C^7 H^{15} Az O$.

C'est une substance blanche cristalline, soluble dans l'eau, faiblement alcaline, donnant un chlorhydrate, un chloraurate et un chloroplatinate cristallisés, précipitant en brun avec l'acide phosphomolybdique, l'acide picrique et le nitrate d'argent, en vert avec le bichlorure de mercure.

Sa solution injectée à des animaux produit une inflammation locale (même après stérilisation), une forte fièvre et la mort.

Grippe.

Griffiths et Ladel (CR Académie des sciences du 12 septembre 1892) ont isolé des urines des malades atteints de la grippe une ptomaïne blanche cristallisée en aiguilles prismatiques, soluble dans l'eau, faiblement alcaline, donnant un chlorhydrate, un chloraurate et chloroplatinate cristallisé précipitant en brun par l'acide phosphotungstique, en jaune par l'acide phosphomolybdique et par l'acide picrique, en rouge par l'acide tannique, en brun par le bichlorure de platine ainsi que par le réactif de Nesler.

Elle répond à la formule $C^9 H^9 Az O^4$, est très toxique et pyrétogène.

Cancer.

Griffiths, dans une note à l'Académie des sciences en date du 11 juin 1894, dit avoir isolé des urines d'une malade atteinte d'un cancer utérin une ptomaïne blanche cristallisée en aiguilles microscopiques, solubles dans l'eau, à réaction alcaline formant un chlorhydrate, un chloraurate et un chloroplatinate cristallisés, donnant un précipité jaune avec l'acide phosphotungstique, brun avec l'acide phosphomolybdique et avec le bichlorure de mercure, rouge avec le nitrate d'argent.

Cette base répondrait à la formule $C^8 H^5 AzO^3$, et serait très toxique.

Griffiths propose de lui donner le nom de cancérine. Au cours de recherches que j'ai entreprises sur l'urine des cancéreux de diverses localités dont parle Griffiths et même dans les urines de deux malades atteintes de cancers de l'utérus, en prélevant les urines directement dans la vessie, je n'ai pu retirer de 10 litres d'urine une trace de cet alcaloïde, je pense donc qu'il est peu téméraire de la considérer comme caractéristique du cancer; ainsi que son nom semble l'indiquer, elle est plutôt à mon avis le résultat d'association.

Mais le cas choisi par M. Griffiths ne nous paraît pas à l'abri de toute critique, car il s'agissait d'un cancer inévitablement exposé, par son siège, aux infections microbiennes secondaires susceptibles de déterminer à elles seules la production de toxines dont la résorption serait suivie d'une élimination par le rein.

Ces toxines pourraient ainsi donner lieu à des constatations analogues à celles que Griffiths a cru devoir attribuer uniquement au cancer.

Dans les expériences que nous poursuivons déjà depuis près

de deux ans avec M. le professeur Duplay sur la toxicité de l'urine des cancéreux, qui n'a en réalité jamais été démontrée d'une façon indiscutable, nous nous sommes attachés précisément à choisir autant que possible des cas dans lesquels aucune infection microbienne secondaire n'était à redouter et où, par conséquent, la cause d'erreur signalée plus haut n'existe pas.

C'est ainsi que les néoplasmes du sein du testicule de la parotide de la peau même (avant toute ulcération) pouvant être considérée comme aseptiques au point de vue des complications microbiennes secondaires, c'est à un des cas de ce genre que nous avons cru devoir nous attacher plus spécialement.

Nous avons fait des recherches dans douze cas de cancer épithéliaux à l'abri de toute infection extérieure par le siège anatomique et nous n'avons pu trouver aucune substance toxique caractéristique dans l'urine.

Nous pouvons même ajouter que, dans trois autres cas susceptibles d'être considérés comme compliqués d'infection microbienne secondaire, comme le cas de M. Griffiths (2 cas de cancer utérin et un cancer ulcéré de la langue), nous n'avons pas été plus heureux en suivant exactement la technique indiquée par M. Griffiths.

Il nous semble donc résulter de ces recherches que, contrairement à l'opinion qui tend à se généraliser un peu trop hâtivement, la toxicité des urines des malades atteints de cancers proprement dits, c'est-à-dire de cancers épithéliaux, est aussi peu démontrée que la présence, dans ces urines, d'une toxine spéciale.

Dans un cas de sarcome il nous a été possible d'obtenir des résultats que nous allons exposer.

Il s'agissait d'un sarcome mélanique diffus de la légion lombosacrée chez une femme de 28 ans, qui a séjourné dans la

clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu, dans le courant de juin 1896 : aucune des tumeurs multiples qui constituaient la lésion ne s'était encore ulcérée, ce qui la plaça dans des conditions désirables. Ajoutons que la malade était inopérable, mais que le diagnostic clinique a été confirmé par l'examen histologique d'un fragment enlevé au bistouri sur l'une des tumeurs.

Dans les expériences sur la toxicité urinaire chez cette malade, nous avons pu provoquer des phénomènes convulsifs différents de ceux que produit l'urine normale.

Nous nous sommes donc demandé si ces phénomènes étaient dus à la matière colorante ou à une toxine particulière, et pour résoudre cette question nous avons entrepris les deux séries de recherches suivantes.

500^{cc} d'urine ont été additionnés de 50^{cc} de sous-acétate de plomb liquide et le mélange, jeté sur le filtre, nous a donné un liquide filtré incolore et un précipité blanc, noircissant à l'air.

Ce précipité délayé dans l'alcool amylique donne après filtration une liqueur incolore, mais brunissant à l'air, et l'évaporation de cette solution nous a fourni des lamelles blanches d'une substance noircissant à l'air également, et qui nous a paru être la matière colorante caractéristique de l'urine mélanique.

Cette matière colorante est insoluble dans l'eau. Injectée en suspension dans ce véhicule sous la peau d'un lapin, elle n'a produit aucun phénomène apparent. Les phénomènes convulsifs ne sauraient lui être attribués.

Nous avons ensuite pris 2500^{cc} d'urine représentant la quantité émise en trois jours. Cette urine, préalablement neutralisée avec du carbonate de soude, a été évaporée à la température de 40° environ, et amenée en consistance sirupeuse, l'évaporation en consistance d'extrait sec a été obtenue dans le vide en présence de l'acide sulfurique.

L'extrait sec ainsi obtenu a été repris par 100^{cc} d'éther et la solution filtrée.

L'évaporation à l'air par la température ordinaire de ce soluté éthéré nous a fourni un résidu d'apparence huileuse pesant 0^{gr}, 95.

Nous avons repris ce résidu par 100^{cc} de solution d'acide tartrique à 1/20 et la solution filtrée a laissé un faible résidu sur le filtre et elle était manifestement acide.

Cette solution a été neutralisée par le carbonate de soude, puis traitée par 50^{cc} d'éther. Après vingt-quatre heures de contact, pendant lesquelles nous avons agité fréquemment le mélange, nous avons décanté la solution éthérée et nous l'avons évaporée à l'air.

Le résidu de l'évaporation pesait 0^{gr}, 52 et se composait de deux parties bien distinctes :

La plus abondante (2/3 environ) se présentait sous la forme d'un liquide huileux de couleur vert foncé, presque noir, légèrement fluorescent. Dissoute dans l'eau acidulée, elle a donné un précipité jaune sale avec l'extrait de Saturne.

Nous avons injecté cette solution à un lapin, qui a présenté des phénomènes de paralysie du train postérieur, une accélération très sensible de la respiration ; ces phénomènes ont persisté trois jours, puis ont fini par disparaître.

2° La deuxième partie était cristallisée en fines aiguilles blanches et nous avons pu en recueillir 0^{gr}, 15 environ.

Ces aiguilles sont insolubles dans l'eau, mais solubles dans les acides sulfurique et tartrique étendus, et les solutions acides nous ont donné avec :

Le bichlorure de mercure..... Un précipité blanc.

L'acide phosphotungstique..... Id.

L'acide phosphomolybdique..... Un précipité gris noir.

L'iodure double de mercure et
potassium..... Un précipité jaune.

La petite quantité de substances que nous avons obtenue ne nous a pas permis d'en établir la composition centésimale ni d'en déterminer la formule, mais ses propriétés nous permettent de la considérer comme un alcaloïde pathologique différent de celui que Griffiths avait signalé dans l'urine des cancéreux.

Nous avons expérimenté cet alcaloïde sur une souris, à laquelle nous avons injecté 1/10 de milligramme environ (une partie de la solution ayant été perdue) : elle a présenté des convulsions violentes et a succombé dix minutes après l'injection.

1 centigramme injecté dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin de 1 500 grammes a amené la mort après douze minutes de convulsions violentes.

Nous concluons donc de ces recherches à la présence dans les urines de cette malade :

1° D'un produit complexe, mélange d'alcaloïdes, analogue à celui trouvé par M. Pouchet et M^{me} Eliacheff dans l'urine normale :

2° D'une ptomaïne caractéristique de cette urine et qui lui donne des propriétés convulsivantes. » (Compte rendu Académie des sciences).

Nous n'avons cité ici la cancérine de Griffiths que pour montrer qu'elle résulte d'une infection secondaire, car nous ne sommes nullement persuadé de l'existence d'un microbe spécifique du cancer.

En ce qui concerne le sarcome mélanique, au contraire, nous serions plus volontiers porté à admettre l'existence d'un agent spécifique microbien.

Ptomaïne extraite des cultures du *Micrococcus tetragenus*.

Ce microbe a été isolé des crachats des phtisiques et il cultive très bien sur la gélatine peptonisée et ces cultures traitées par la méthode de Brieger donnent un corps solide blanc cristallisant en aiguilles prismatiques obtenu par Griffiths (C. rendus Académie des sciences 1892). Soluble dans l'eau, doué d'une réaction faiblement alcaline, elle forme un chlorhydrate, un chloraurate et un chloroplatinate cristallisés. Elle est précipitée par les acides phosphomolybdique, phosphotungstique et picrique. L'iode de potassium et le bismuth donnent un précipité vert, le tannin un précipité marron.

Cette base, dont la formule est $C^3H^6AzO^2$, est toxique et résulte certainement de la décomposition des matières albuminoïdes sous l'influence de la vie du microbe précité.

**Ptomaïnes extraites des cultures du Hog-Choléra,
*Pneumo-entérite*¹.**

Dans un travail publié en 1890 dans le *Philadelphia med. new*, Schwentz étudie les ptomaïnes contenues dans les cultures du bacille du Hog-Choléra, dans la peptone acide de bœuf : il traite ces cultures par le bichlorure de mercure, décompose le précipité au sein de l'eau par l'hydrogène sulfuré, il obtint ainsi une liqueur dans laquelle il retrouva la cadavérine, une amine primaire et le sel d'un alcaloïde présentant les réactions suivantes: précipité jaune clair avec l'acide phosphomolybdique, aiguilles rouges avec l'iode double de bismuth et de potassium, précipité blanc avec l'acide phosphorique, rouge brun avec l'iode

1. Maladie du porc.

de potassium, jaune et cristallin avec le bichlorure de platine, jaune rougeâtre avec le chlorure d'or.

Le chloroplatinate répond à la formule $C^{14}H^{31}AZ^2PICI^6$, mais Schweintz ne put en retirer la base, il en obtint seulement le chlorhydrate soluble dans l'alcool absolu ; cette base ne donne pas de sel cristallisé avec l'acide sulfurique.

Des cultures traitées par l'alcool absolu en excès on obtient un précipité floconneux blanc, soluble dans l'eau et qui, en solution aqueuse, précipite en blanc avec l'acide sulfurique, le précipité cristallise en lamelles.

Cette même solution aqueuse précipite en aiguilles cristallines par le bichlorure de platine, c'est probablement une toxalbumine.

Cette dernière substance a également été obtenue par Novy Frédérick.

Cultures du staphylococcus pyogenes aureus.

Brieger ayantensemencé de la viande de bœuf, des bouillons et de la gélatine peptonisée avec le pus provenant d'abcès, vit se développer des cultures de staphylococcus ; prenant alors ses cultures sur la viande de bœuf divisée, il les traita par sa méthode générale, il précipita seulement la peptone avec le bichlorure de mercure, et la liqueur séparée du précipité contenait de l'ammoniaque et une base organique peu toxique dont le chlorhydrate obtenu sous forme de fines aiguilles donne avec l'acide phosphomolybdique un précipité jaune floconneux, avec l'acide phosphotungstique un précipité blanc soluble dans un excès de réactif, avec l'iodure de cadmium et potassium une coloration rose, avec l'iodure de bismuth et de potassium un précipité aciculaire rouge brun, avec l'acide picrique des aiguilles

jaunes, et qui produit très nettement la réaction Brouardel-Boutmy.

MM. Rodet et Courmont, dans une note publiée dans les comptes-rendus de la Société de Biologie (Séance du 8 décembre 1894) admettent que le corps signalé par Brieger est en réalité un mélange de plusieurs substances. Ces substances sont distinctes de la diastase isolée par Christmas dans les mêmes cultures.

Culture du Bacille Pyocyanique.

Les observateurs qui ont étudié la coloration bleue produite à la surface des plaies par le bacille pyocyanique sont nombreux, mais c'est Fordos qui l'isola le premier en 1859, et Gessars, dans sa thèse de 1882, la reconnut comme produit du bacille pyocyanique et en indiqua le mode d'extraction suivant.

Préparation. — On cultive le microbe en question dans l'urine, dans le liquide de l'hydrocèle, dans une décoction de carottes, et quand le liquide a pris une coloration bleue verdâtre on l'agite avec du chloroforme qui dissout les matières grasses et les matières colorantes ; cette solution chloroformique bleue agitée avec de l'eau acidulée avec HCl lui abandonna la pyocyanine qui devient rouge, cette solution est saturée avec un carbonate alcalin qui met la pyocyanine en liberté, on la redissout avec une petite quantité de chloroforme et cette solution filtrée laisse déposer des cristaux de pyocyanine en s'évaporant.

Propriétés. — Elle se présente en prismes ou en lamelles d'une couleur bleu foncé, d'une saveur amère, non déliquescents,

solubles dans l'eau, dans l'alcool, le chloroforme, peu solubles dans l'éther; inaltérable par la chaleur, elle vire au rouge par les acides.

Les solutions de pyocyanine précipitent par le chlorure d'étain en lamelles jaune verdâtre, le nitrate d'argent en vert.

La pyocyanine donne des sels cristallisés très solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans le chloroforme, ils précipitent de leur solution en jaune par le chlorure d'or et le bichlorure de platine, en bleu par l'iodure double de mercure et de potassium, en vert par le bichlorure de mercure et l'acide phosphomolybdique.

Ils donnent très nettement la réaction Brouardel et Boutmy.

La pyocyanine en solution alcaline aqueuse s'oxyde à l'air en donnant la pyoxanthose qui est jaune et possède les réactions de la pyocyanine, mais qui donne avec le chlorure d'or un précipité violet, avec le chlorure platinique un précipité rouge et avec l'acide phosphomolybdique un précipité jaune. Elle jaunit au contact des acides et devient violette avec les alcalis.

L'analyse de la pyocyanine faite par Lederrhose lui assigne la formule $C^{14} H^{14} Az^2 O$.

Les propriétés physiologiques ont été étudiées avec beaucoup de soin par M. Charrin.

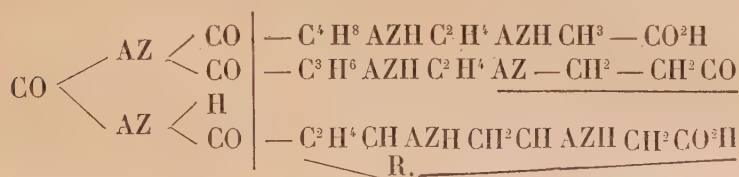
Résultats fournis par l'étude des Alcaloïdes microbiens.

Cette rapide étude des alcaloïdes d'origine microbienne et des travaux auxquels ces alcaloïdes ont donné lieu suffit pour montrer quel intérêt puissant est attaché à ces recherches et quels résultats on pourra en tirer en continuant les travaux

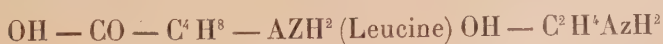
qui ont déjà permis de résoudre un certain nombre de problèmes de chimie générale, de chimie biologique, de médecine légale, de physiologie et de pathologie.

En ce qui concerne la chimie proprement dite, rappelons en effet que M. Schutzenberger, en chauffant à 200° en vase clos les matières albuminoïdes avec une solution de baryte avait obtenu une hydratation de ces matières suivie d'un dédoublement en tyrosine, leucine, glucoprotéines β , il avait démontré également que les leucines en perdant leur acide carbonique se transforment en amines, que les glucoprotéines non dédoublables s'hydratent en donnant des acides protéiques, en perdant de l'acide carbonique, les acides hydroprotéiques perdent également de l'acide carbonique en donnant des amines oxygénées qui, déshydratées, donnent des bases hydropyridiques.

De ces dédoublements sous l'influence d'une hydratation, M. Schutzenberger avait conclu à la formule suivante pour représenter la constitution des matières albuminoïdes.



L'hydratation de cette formule conduit à la formation d'urée pour la première et partie des corps suivants.



(base oxyéthylénique analogue à la névrine), etc.

Les hypothèses que M. Schutzenberger avait émises à la suite de réactions chimiques de laboratoire ont reçu une con-

firmation éclatante par l'étude des produits de la putréfaction : la fermentation putride peut être considérée comme une véritable hydratation et non comme une oxydation, car elle *est anaérobie*, or elle donne des alcaloïdes qui sont semblables aux bases obtenues par M. Schutzenberger. Nous avons vu, en effet, qu'on a trouvé parmi elles des amines, des ptomaines oxygénées et des bases pyridiques et hydropyridiques.

La chimie physiologique est venue ainsi confirmer les hypothèses que la chimie pure avait élaborées : il y a plus, Brieger a retrouvé dans la décomposition putride des matières albuminoïdes les mêmes stades que Schutzenberger a trouvés dans leur hydratation par la baryte : il a démontré en effet que les albuminoïdes se transforment d'abord en peptotoxine qui se décompose à son tour en ptomaines oxygénées, en diamines qui font place à des bases pyridiques, et enfin ces bases elles-mêmes se résolvent en triméthylamine, en ammoniaque, etc. . .

Dans les deux cas, réaction chimique ou réaction putréfactive, suivant la période à laquelle on observe le phénomène, on trouve des molécules albuminoïdes incomplètes, des noyaux cycliques qui perdent peu à peu leurs chaînes latérales et vont toujours en se simplifiant.

La chimie biologique doit à cette étude une connaissance plus approfondie de la nutrition de la cellule animale et de la désassimilation, elle a vu par elle se resserrer l'analogie des phénomènes vitaux des deux règnes végétal et animal : tous deux sont susceptibles de produire des alcaloïdes doués de propriétés très voisines et parfois identiques, telle la muscarine.

L'étude des ptomaines a conduit à celle des leucomaines, qui éclaire d'un singulier jour les échanges organiques et le retour des substances organisées au règne minéral.

Nous avons vu, en traitant des propriétés des alcaloïdes microbiens, combien leur étude était utile au médecin légiste et au

chimiste expert pour éviter des conclusions erronées dans les expertises et, par suite, des erreurs judiciaires : la formation des alcaloïdes toxiques dans les cadavres et même dans les tissus vivants au cours de diverses maladies infectieuses montre une fois de plus qu'il ne suffit pas de trouver dans les organes d'un cadavre une matière toxique pour conclure à un empoisonnement, et il est indispensable de définir la nature et les propriétés de cette matière toxique, alors seulement on sera en droit de conclure affirmativement : on voit donc quel intérêt puissant s'attache à ces recherches et combien il serait à désirer que la connaissance de ces corps soit suffisante pour éviter les incertitudes que nous avons signalées et qui peuvent résulter du mélange de certains alcaloïdes avec les ptomaines dans les viscères exhumés après plusieurs semaines !

Nous avons montré également en citant les travaux de MM. Charrin, Bouchard, Courmont et Doyon, comment l'étude des toxines avait modifié entièrement la conception de la pathogénie des maladies infectieuses : ces maladies doivent être considérées aujourd'hui comme de véritables intoxications et être traitées comme telles. C'est du reste ce que M. Villiers disait dans une de ses communications à l'Académie des sciences que nous avons citée : « L'étude de ces alcaloïdes peut donner des
« indications utiles en thérapeutique ; peut-être en effet, s'il est
« vrai que les maladies se terminent par un empoisonnement,
« pourrait-on empêcher ce dernier de se produire au moyen
« d'un contre-poison administré d'une manière continue jus-
« qu'à ce que la cause de production du poison ait disparu ».

Le contre-poison auquel M. Villiers faisait allusion était une substance chimique qui amènerait la destruction ou la neutralisation chimique du poison microbien (c'est ainsi qu'il proposait l'administration de l'eau iodée contre le choléra) ; mais dans la même voie de la thérapeutique par les antitoxiques,

sont venus des savants qui ont cherché à combattre le poison microbien par d'autres poisons microbiens ou à empêcher sa production en enrayant la fermentation diastasique qui lui donne naissance. C'est cette idée qui a présidé à la découverte des vaccins chimiques, des sérums antitoxiques et des injections immunisantes, conséquence des études sur l'immunité naturelle ou acquise.

Mais ici encore le chemin parcouru est bien restreint en comparaison de ce qui reste à faire : il est certain en effet que dans ces vaccins chimiques, dans ces antitoxines, dans ces sérums encore inéditiés au point de vue chimique, il existe des substances chimiques bien définies, et c'est probablement à l'une de ces substances qu'il faut rapporter les propriétés du vaccin ou du sérum. Il y aurait certainement avantage à préparer cette substance pure comme on l'a fait pour la pepsine, la pancréatine, etc., et une posologie plus régulière qui en serait la conséquence permettrait d'en graduer les effets.

D'autre part, pendant que le bactériologiste cultivant les agents infectieux récolterait le poison soluble sécrété par un microbe pour l'administrer à l'homme malade, le chimiste l'aiderait peut-être dans cette tâche en reproduisant par synthèse les substances chimiques auxquelles sérums et vaccins doivent leur activité.

CONCLUSIONS

1° Nous avons cherché à présenter une courte étude des alcaloïdes d'origine microbienne résumant les travaux les plus importants faits sur cette question et les résultats obtenus.

2° Nous y avons joint l'exposé de travaux personnels sur les ptomaïnes du sarcome et de la tuberculose.

3° Enfin nous avons cherché à établir dans le cours de cette étude que les alcaloïdes dits d'origine microbienne sont des produits de la cellule malade qui constituent un mode de défense de l'organisme contre l'infection.

VU :

Le Doyen :

VU :

BROUARDEL.

Dr A. CHANTEMESSE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

ANREP. — *Intoxication par les Ptomaïnes.* Archives slaves
Biologie, 15 mars 1886.

ARBOING-COURMONT et RODET. — C. R. Académie des Sciences, 1888.

BAEYER. — Annales de Chimie et Pharmacie, 140. S. 306 et
142. S. 322.

BAUMANN. — Zeitschr. f. physiol. chemie. I. S. 60.

BENCE JONES et DUPRÉ. — Pharmaceutische Centralhalle, XVI.
— N° 10.

Zeitschr. f. Chemie und Pharm., 1861.

BERGMANN. — *Das putride Gift und die putride Infection*,
I Aoth Heft Dorpat. 1868.

BERGMANN und SCHMIEDEBERG. — Centralblatt f. d. medicin
Wissenschaft, 1868, N° 62.

BOUCHARD. — *Sur les variations de la toxicité urinaire.* Académie
des Sciences, 29 mars 1886.

— *Leçons sur les autointoxications.*

BRUGNATELLI und ZENONI. — Journal de méd. et de chimie,
t. XXVIII, 4^e série, p. 41.

BECHAMP. — Comptes rendus Académie des Sciences, t. 94,
p. 973.

BOCCI. — Med. Centralblatt, 1882.

BOURGET. — Thèse (Genève, 1887).

BOECKLISCH. — Ber. d. deutsch. chem. Gesellschaft, XVIII. S. 86.

- BRIEGER. — Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. VII. S. 274.
— Verhandt. d. phys. Gesellsch. zu Berlin. Jahrg.
— 1882-83.
— Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch., XXVI. S.
1186, 1405; XVII. S. 415-1137.
— Ueber Ptomaine. Berlin, Hirschwald, 1885.
— Zeitschr. für physiol. Chemie m. 135 und IX. S. 1.
— Zeitsch. für Klini. Med. III Heft 3. S. 24.
— Ptomaines et Maladies. Traduction Roussy et
Winter.
- BROUARDEL et BOUTMY. — Annales d'hygiène publique et de
médecine légale, III Série. Tome IV, p. 335.
- CORTEZ. — Dragendorff's Jahreshb. 1878. S. 615.
- COPPOLA. — Gazz. clinic, XII, p. 511, 1883.
- CLAUSE und LUCHSINGER. — Fortschritte der Medicin Bd. 2. 5. 276.
- CLOEZ. — Journal f. prakt Chemie 1853. S. 468.
- COURMONT et DOYON. — Société de Biologie, 11 mars 1893.
— Comptes rendus A. S., 13 mars 1893.
Lyon médical.
- DUPLAY et SAVOIRE. — Comptes rendus A. S., 7 décembre 1896.
— Revue des maladies cancéreuses, jan-
vier 1897.
- DIAKONOW. — Tüdingen med. chem. Heft. 2, 1867.
— Heft. 3, 1868. Centralblatt f. und. Wissensch.,
1868. N° 1, 7, 28.
- DRAGENDORF. — *Die gerichtlich chemische Ermittlung der
Gefte*, etc. St. Petersburg, 1876.
- EBERTH. — Virchow's Archiv Bd. 81.
- EHRLICH. — *Das Sauerstoffbedürfniss des Organismus*. Berlin,
Hirschwald, 1885.

- GAUTIER et ETARD. — Comptes rendus, 94, p. 1601.
- GAUTIER. — *La Chimie de la Cellule*. Paris, 1894.
- *Les Toxines microbiennes et animales*, 1897.
- *Journal de l'anatomie et physiologie*, t. 17, p. 333.
- *Chimie physiologique*
- *Comptes rendus Académie des Sciences*.
- GUINOCHE. — *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1891.
- GRIFFITHS. — *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1889-90-91-92-93.
- GESSARD. — Thèse, 1882.
- GAMALEIA. — *Les poisons bactériens*. Paris, 1890.
- GUARESCHI et MOSO. — *Archives italiennes de Biologie*, 1883.
- *Ber. d. deutsche chem. Gesellschaft*, 1876. S. 197.
- GUARESCHI et MONAR. — *Rev. de Chimie*, Vol. II, F. 3, p. 190, 1884.
- GUTTENBAUER. — *Septhaemie, Pyohaemie und Pyosepthaemie*, Stuttgart, 1892.
- GRAEBNER. — *Beitrage zur Kenntniss der Ptomaine*. Dorpat, 1882.
- HUGOUNENCQ. — Thèse d'agrégation, 1886.
- HAMMERSCHLAG. — *Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde*, 1891.
- HARNACK. — *Arch. f. exper. Patholog. und Pharmak.*, IV. Bd. S. 168.
- HOPPE SEYLER. — *Handbuch der phys. und pathol. chemisch. Analyse* V Ausgabe.
- HAITINGER. — *Monatsblatt f. Chemie*, III, S. 688.
- HOFMANN. — *Ber. d. deutsch chem. Gesellsch.* Bd. IV. S. 666.

HUSEMANN. — Arch. f. Pharmacie Bd. 216. 3. Heft 1881.

— Eberdasselbst. Bd. 217. 5 Heft, 1880.

219. 3 et 4, 1881.

220. 4, 1881.

221. 9, 1883.

222. 14, 1884.

HEMMER. — *Experimentelle Studien über die Wirkung faulen der Stoffe auf den thierischen Organismus* München, 1866.

HUGER. — Pharmaceus Centralhalle. XVI. n° 8.

JOLLES. — *Intern. Klinische Rundschau.*

JEANNERET. — *Untersuchungen über die Zersetzung von Gelatine und Einveiss durch die geformten Pankreas fermenta bei Luftsausschluss.* Leipzig, 1887.

KOCH. — Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsam Bd., 1884.

KOERBRICH. — Chem. Zeitung, V. S. 196, 1882.

KOBERT. — Jahrbucher der in und ausländischer gesammten Medicin, Bd. 201. S. 1884.

LE BON. — *Genèse du choléra dans l'Inde et action des ptomaïnes volatiles.* Académie des Sciences, 21 sept. 1885.

LIEBREICH. — Annalen de Chim. und Pharm. Bd. 134. S. 29.

— Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. Bd. 2. S. 15.

LIEBERMANN. — Ber. d. deutsch. chem. Gesell. IX. S. 152.

METSCHIVIKOFF. — Virchow's. Arch. 96.

MARTIN. — Proceedings of the Royal Society of London, 1896.

MAAS. — Fortschritte d. Med. 1883. S. 473.

MARIEGIA et BATTISTINI. — Gazz. clinic italiane 1875. — Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1876.

NENCKI. — *Ueber die Zersetzung de Gelatini und des Eiweisses bei der Taulniss mit Pancreas.* Bern 1876.

— *Zur Geschichte der Basischen Taulniss producte.*
Journal f. chimie pratique 26. S. 47. 1882.

OGSTON. — British. med. journ. 1881.

ODERMATT. — *Zür Kenntniss der Phenotbildung.* Inaugural Dissertation, Bern. 1878.

OTTO. — *J. Andeutung zur Ausmittlung von Geften.* 5. Aufl. Braunschweig 1875. Bearbeitet von Dr Otto.

PASSET. — Fortschritte der Medicin III. S. 33. 68.

POUCHET. — *Sur les modifications qui se produisent dans la composition chimique de certaines humeurs sous l'influence du choléra.* Académie des sciences, 26 janvier 1885.

PANUM. — *Bidrag vel Laeren om den saalnelette eller septice. Infection.*

— *Das putride Gift. die Bacterium die putride infection oder Intoxication und die Septicemie Virchows.*
Arch.

ROSENBACH. — *Mikroorganismen bei den Wundinfections krankheiten des Menschen.* Wiesbaden, Bergmann, 1884.

RORSCH und FASSBINDER. — Ber. d. deutsch. chem. Gesselsch. S. 1064.

SCHWEINTZ. — Philadelphia, Med. New.

SCHIFFER. — Deutsche med. Wochenschr. 1883.

SALKOWSKI. — Ber. d. deutsche chemie Gesellsch. S. 1191.

SCHMIEDERER und HARNACK. — Arch. für experimental Pathologie und Pharmakologie VI-Bd. S. 101.

STRECKER. — Annalen Chemie und Pharmacie. Bd. 123. S. 353.

- SONNSCHEIN et ZÜLZER. — Berl. klinische Wochensch, 1889, p. 123.
- SELM. — *Alcaloïdi venefici exostanza amiloïdi dall' albumina in putrefazione*. Roma, 1879.
- SPICA. — Ber. d. deutsche chemie Gesells. XIV. S. 274.
- SCHWENNINUR. — *Ueber die Wirkung faulender organischer Substanzen*. Münschen, 1886.
- STICH. — Charité Annalen, 1853.
- SCHWANERT. — Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. VII. S. 1322.
- SELM. — *Sulle ptomaine ad alkaloidi cadaverici etc.* Bologne, 1878.
- Ber. d. deutsche chemie Gesells. 1873, 1875, 1876, 1878, 1879, 1880.
- DE THIERRY. — Thèse doctorat, 1889.
- THIERSCH. — *Pathologische anatomische Beobachtungen über Pyämie nebst Kritischer Bemerkungen über die Theorie der Pyämie*. Munchen, 1849.
- VILLIERS. — *Sur la formation des Ptomaines dans le choléra*.
Compte rendu Académie des Sciences, 12 janvier 1885.
- *Sur la formation des Alcaloïdes dans les maladies*.
Id., 20 avril 1885, 11 mai 1885.
- WOLKENHAAR. — Correspondenzblatt des Vereins analys. Chemie
Jahrgang 1878.
- WEBER. — Deutsche klinik 1864, N° 48-51 et 1865,
N° 2 à 8.
- WEFERS. — Betting und W. J. L. van Dessel. New Tydschr.
voor Pharm. Nederl. Février 1884.
- Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1884. S. 379.

WURTZ. — *Annalen d. Chem. und Pharm. Suppl. 6. S. 116, 197.*

WILLGEROT. — *Ueber Ptomaine.* Freiburg, 1883.

ZUELZER. — *Berliner klinische Wochens (1891).*

Id. et SONNENSCHN. — *Berl. klinische Wochens. 1869.*



